UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955 - N° 250

A PROPOS DE QUELQUES CAS de REACTIONS DE MITSUDA POSITIVES en dehors de la lèpre

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 21 Décembre 1955

PAR

Jacques-Emile-Antoine DUPOUX

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'Outre-Mer

Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Médecin breveté de la Marine Marchande

Né le 12 mars 1930, à Chamalières (Puy-de-Dôme)

Examinateurs de la Thèse / Juges

MM. JOULIA, Président.
PIECHAUD, Professeur.
LE COULANT, Agrégé.
LEGER, Agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0059

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955 - N° 250

A PROPOS DE QUELQUES CAS de REACTIONS DE MITSUDA POSITIVES en dehors de la lèpre

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 21 Décembre 1955

PAR

Jacques-Emile-Antoine DUPOUX

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'Outre-Mer
Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Médecin breveté de la Marine Marchande

Né le 12 mars 1930, à Chamalières (Puy-de-Dôme)

Examinateurs de la Thèse : MM. JOULIA, Président. — PIECHAUD, Professeur. — LE COULANT, Agrégé. — LEGER, Agrégé. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE G. PORTMANN

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	N.
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSÉ
Clinique d'accouchements.	RIVIÈRE
Clinique gynécologique...	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie.	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et experimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique.	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et desmaladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie.	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeut. et climatologie.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie),
Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie pathologique...	LEGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re section)..	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e section)...	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e section)....	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERF
	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie...	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture.	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétrique sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale...	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLZ
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LEVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIERE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS JEROME, A MA FILLE DOMINIQUE

En témoignage de toute mon affection

A MA GRAND-MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES ET SŒUR

A MES BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS
ET A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR L'ABBÉ LURTON

Aumônier de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Matricule d'honneur 17

En témoignage de mon profond respect
et de ma grande reconnaissance.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR CHÉROU

En reconnaissance de son amabilité et de sa compétence.

AU DOCTEUR L. TEXIER

Assistant des Hôpitaux

En reconnaissance de son aide et du bon accueil que nous avons toujours reçu.

AU MEDECIN-COMMANDANT TASEI

Spécialiste de Dermato-Vénéréologie

Chef du Service de Dermato-Vénéréologie

de l'Hôpital Militaire Robert-Picqué

Il a bien voulu nous ouvrir son Service. Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL
DE PREMIERE CLASSE TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE PREMIERE CLASSE CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

En témoignage de notre profond respect
et de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOTRE JURY :

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGER

Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie Pathologique
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR LE COULANT

Agrégé de Dermatologie et Syphiligraphie
Médecin Dermato-Vénéréologiste des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIECHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur
Officier de l'Ordre de la Santé Publique
Croix de guerre
Médaille des Epidémies
Officier de l'Instruction Publique
Fellow in the American College of the Chest Physician

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Chevalier de la Légion d'honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier de l'Instruction Publique

Nous avons eu l'honneur d'appartenir à son Service et de bénéficier de son enseignement bienveillant.

Qu'il trouve dans cette thèse l'expression de notre respectueuse reconnaissance

INTRODUCTION

C'est un peu par l'effet du hasard que notre attention fut attirée, voici quelque temps, par le sujet que nous allons essayer d'aborder ici.

Un malade présentant un syndrome de HEERFORDT, associé à des lésions cutanées d'apparence lépreuse, était en effet, hospitalisé à cette époque, dans le Service de Dermatologie du Professeur JOULIA. Afin d'éliminer ce dernier diagnostic, une intradermo-réaction à la lépromine fut pratiquée. Ce ne fut pas sans quelque étonnement que l'on s'aperçut de la positivité du test chez ce malade : des examens plus poussés démontrèrent qu'il était atteint de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Cette observation sera présentée en premier dans les pages suivantes. Elle fut le départ d'une série d'expérimentations analogues sur divers malades du Service de Dermatologie du Professeur JOULIA à l'Hôpital Saint-André, à l'Hôpital Pellegrin, dans divers services de médecine, et dans le service de Dermatologie du médecin commandant TASEI, à l'Hôpital militaire Robert-Picqué.

L'expérimentation fut orientée dans le sens que pouvait laisser entrevoir le premier résultat : quelles sont les réponses à l'antigène de MITSUDA d'un organisme théoriquement indemne de tout contact avec le bacille de Hansen et atteint d'une de ces affections que l'on nomme réticulopathie.

Il est sans doute superflu de rappeler les difficultés d'une étude expérimentale, de quelque ordre qu'elle soit, sur le malade. L'expérimentateur se heurte, en effet, à une somme d'obstacles matériels qui met bien souvent en péril un essai trop rapide de conclusion ou de pourcentage, sans parler de la difficulté relative de se procurer l'antigène. La recherche de malades dans plusieurs services des groupes hospitaliers différents ne facilita pas la lecture des tests. Ceux-ci doivent être interprétés en temps utile, et, souvent le malade est revenu nous trouver trop tôt, trop tard, ou pas du tout. Si bien que nous ne présenterons là qu'une trentaine d'observations, ce qui est bien peu pour nous faire une idée, même fragmentaire, de ce vaste problème de la réaction de MITSUDA positive en dehors de la lèpre.

D'autres travaux ont été faits dans ce sens, auxquels nous emprunterons quelques résultats pour les confronter avec les nôtres.

PLAN DE CE TRAVAIL

I. Nous donnerons un aperçu dans un premier chapitre,

— des antigènes utilisés pour la lépromino-réaction.

— des fractions antigéniques mises en jeu dans la lépromino-réaction.

— de la technique de lecture de la lépromino-réaction.

— de la signification des réponses.

II. Dans un deuxième chapitre, nous présenterons nos 29 résultats de lépromino-réactions.

— 13 sont positives en dehors de la lèpre :

- au cours de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
- au cours d'affections diverses du système réticulo-histiocytaire.

— 14 ont été effectuées à titre de contrôle :

- au cours de la lèpre (test de l'antigène).
- au cours de quelques affections du système réticulo-histiocytaire.

III. Dans un troisième chapitre, nous discuterons les observations de lépromino-réactions positives dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

IV. Dans un quatrième chapitre, nous discuterons les observations de lépromino-réactions positives dans quelques réticulopathies.

V. En conclusion :

Nous essaierons de répondre à la question posée par ces observations : Quelle peut être la signification de la réaction de MITSUDA en dehors de la lèpre ?

CHAPITRE PREMIER

ANTIGÈNE ET TECHNIQUE UTILISÉS POUR LA LÉPROMINO-RÉACTION DE MITSUDA SIGNIFICATION DE CETTE RÉACTION

I. — ANTIGENE EMPLOYE

Nous nous reporterons aux travaux du VI[e] Congrès international de Léprologie de Madrid, d'octobre 1953. Le Comité d'immunologie recommande pour la préparation des antigènes la méthode qui réalise le plus strictement les conditions suivantes : a) possibilité d'une standardisation ; b) Utilisation maxima de l'élément bacillaire ; c) la plus grande simplicité de la préparation.

Nous délaisserons les antigènes énumérés ci-dessous :

1°) Lheras d'Acosta, en Amérique du Sud, a préparé un antigène méthylique à partir d'une culture de bacille acido-résistant, isolé du sang d'un lépreux. Il aurait obtenu également à partir de ces mêmes souches, une lépromine comparable à la tuberculine ou lymphe de Koch, utilisable pour intra-dermo-réaction.

2°) S. SCHUMIMAN, de Rosario, a étudié l'action d'un antigène cadavérique.

3°) Sœur MARIE-SUZANNE, R. SOHIER et R. NOEL, de Lyon, auraient cultivé un bacille très voisin du bacille de Hansen, à partir d'une lèpre lépromateuse typique : le Mycobactérium Marianum. A partir de cette culture, les auteurs préparent un antigène selon la méthode de préparation de la tuberculine de Koch. Nous avons essayé de tester quelques malades avec cet antigène, mais nos résultats furent discordants de ceux obtenus par l'antigène de MITSUDA.

Si nous nous référons aux travaux du dernier Congrès de Madrid, nous voyons qu'il est question de la méthode de DHARMENDRA : elle donne un antigène standardisable avec le minimum de perte de bacille, mais la réaction tardive est plus faible qu'avec les autres lépromines, peut-être parce que le chloroforme et l'éther utilisés dans sa préparation modifient la composition du bacille.

La méthode de FERNANDEZ et de OLMOS CASTRO, donne un antigène standardisé, avec des bacilles très peu modifiés dans leur composition, mais elle a l'inconvénient de nécessiter pour sa préparation, un très grand nombre de bacilles.

La méthode mise au point par MITSUDA, en 1916, et dont la technique a été précisée par AYASHI en 1933, donne un antigène difficilement standardisable. Mais elle reste la plus largement recommandée pour l'usage courant, à cause de la simplicité de sa préparation et de son efficacité pratique : l'antigène utilisé est préparé à partir d'un nodule lépromateux, riche en bacilles, excisé aseptiquement chez différents lépreux lépromateux. Les fragments du léprome sont coupés en petits morceaux de 1 gr.; chaque morceau est plongé dans 20 cc. d'eau physiologique, bouilli pendant une demi-heure au bain-marie, puis broyé au mortier, et bouilli à nouveau dans le sérum ayant déjà servi. Après trente minutes, on filtre sur une gaze, on ajoute

0,5 % d'acide phénique et on répartit en ampoules. On mélange trois ampoules de cette suspension phéniquée de bacilles de Hansen tués, provenant de malades différents et on répartit de nouveau en ampoules de 1 cc. que l'on stérilise enfin demi-heure à 120°. A l'abri de la lumière et à basse température, l'antigène peut être conservé plusieurs semaines ; on a ainsi obtenu la lépromine de MITSUDA-AYASHI.

Il est recommandé de bien secouer les ampoules avant de s'en servir.

Le contrôle de l'antigène est biologique. On le réalise sur des cas de lèpre tuberculoïde, déjà reconnus très fortement positifs à des injections antérieures.

En raison de la rareté croissante du matériel servant à la préparation de la lépromine, le Comité recommande, outre l'étude de nouvelles méthodes et techniques de fabrication, un usage de plus hautes dilutions de l'antigène ; normalement dilué au 1/20. FLOC préconise la dilution au 1/750 qui ne change guère le pourcentage des réponses : « Si l'on veut bien considérer que les réponses fournies par la lépromine au 1/20 seraient d'un degré (+) seulement supérieures à celles fournies par la dilution au 1/750 ». Le Dr Oreste DINIZ a présenté un travail au Congrès de Madrid, où il recommande des dilutions au 1/750 et même au 1/1.000. Cependant, de l'avis de FLOCH, cette dernière dilution est trop forte, car l'intensité de la positivité de la réaction diminue par paliers, d'une façon non proportionnelle à l'augmentation de dilution de l'antigène.

II. . . QUELLES SONT LES FRACTIONS ANTIGENIQUES DE LA LEPROMINE ?

Nous avons là, en effet, un produit antigénique fort complexe, mélange de tissus lépromateux et de corps bacillaires

tués et phéniqués. Il est, on s'en doute, fort difficile de faire la part de chacun de ces éléments.

Une intra-dermo-réaction à la lépromine filtrée (débarrassée théoriquement des corps bacillaires par des filtres de BERCKFELDT L.), donne quand elle est positive, une réaction érythémateuse en 48 heures. Donc les résultats sont les mêmes qu'avec une lépromine non filtrée. Au contraire, la formation du nodule caractérisant la réaction tardive de la troisième semaine, ne se produit pas, alors qu'elle se produit régulièrement avec la lépromine non filtrée. Ce phénomène rend probable, pour FERNANDEZ, le fait que la réaction précoce serait provoquée par une toxine filtrable et soluble du bacille de Hansen. Ce qui rapprocherait la réaction de FERNANDEZ de celle de von PIRQUET. La réaction tardive serait due à des substances (toxines) déterminées, inhérentes au corps bacillaire. Cette opinion est aussi celle d'autres auteurs, qui se basent sur une comparaison des intradermo-réactions au B.C.G., pour en déduire la présence de fractions antigéniques solubles, plus abondantes dans l'antigène tuberculeux que dans l'antigène lépreux. Les endo-protéines et antigènes différents des corps microbiens eux-mêmes, sont plus rapidement libérés dans le cas du bacille de Koch que dans celui du bacille de Hansen. La destruction du corps microbien du bacille de Hansen, tué selon la méthode de AYASHI, est d'ailleurs moins rapide *in vivo* que celle du bacille de Koch. Cette résistance du bacille de Hansen à la destruction est encore augmentée lorsqu'il a été « bactériostaté » par les sulfones. Pour les auteurs, les antigènes solubles de la lépromine étant très peu abondants, la réaction précoce serait faible et fugace. Ce n'est que bien après leur disparition que seraient libérés les antigènes endomicrobiens. Ceci expliquerait la discontinuité entre la réponse précoce et la réponse tardive.

On peut interpréter différemment l'expérience citée au début de ce paragraphe ; nombreux auteurs l'ont fait : pour FLOCH, « l'allergie lépreuse est décelée principalement à l'aide de corps

microbiens, et non à l'aide de produits de métabolisme plus ou moins toxiques ». Ne peut-on considérer la réaction précoce comme le témoin d'une banale réponse allergique aux protéines étrangères du tissu lépromateux injecté ?

Motta de Aquino recherche également la part des extraits bacillaires, et celle des extraits tissulaires dans la lépromino-réaction. Sans conclure, l'auteur fait pourtant à ce sujet une expérimentation intéressante, superposable à celle qui a été décrite ci-dessus : il compare l'effet de la lépromine courante faite à partir de lépromes, avec celui d'un extrait préparé selon la méthode Mitsuda-Ayashi, mais à partir de lésions tuberculoïdes dépourvues de bacilles de Hansen et prélevées chez des sujets lépromino-positifs. Le pourcentage de positivité des réactions tardives provoquées par ce 2e extrait était nettement inférieur à celui du premier. Ce serait bien aux corps microbiens que reviendrait le rôle antigénique majeur, sinon exclusif. Mais il n'est pas interdit de penser que les produits de métabolisme dus aux réactions entre le bacille de Hansen et l'hôte (lipides en particulier) ne restent pas sans action.

D'autre part, il est extrêmement difficile de déterminer les fractions antigéniques du bacille de Hansen, du fait de l'impossibilité de sa culture notamment. Champy et Beste en ont fait une analyse biochimique et trouvent notamment peu de graisses neutres, des graisses libres sous forme de lécithines, acides palmitique, stéarique et lécithique, auxquels le bacille de Hansen devrait son acido-résistance. Lopez de Facia, de Sao Paulo, dans une série de recherches expérimentales chez le chien, aurait montré que la lépromino-réaction serait produite par cette fraction lipidique de l'antigène. Dharmendra, d'autre part, aurait isolé du bacille de Hansen plusieurs facteurs antigéniques : une nucléo-protéine, une protéine alcoolo-soluble, une protéine acido-soluble. Certains de ces antigènes, avec probablement des composés lipoïdiques, seraient communs à plusieurs mycobactéries.

Quoi qu'il en soit, nos connaissances sur ce chapitre précis d'immunologie et de biochimie du bacille de Hansen sont encore trop embryonnaires pour pouvoir en tirer une argumentation définitive sur la fraction antigénique spécifique du bacille de la lèpre.

III. — TECHNIQUE D'INJECTION ET DE LECTURE

— C'est par injection intradermique que l'on fait pénétrer aseptiquement dans le derme du bras, de l'avant-bras ou de l'épaule, 0,1 cc. de lépromine.

Nous avons toujours fait dans les mêmes conditions, une injection-témoin intradermique d'une même quantité de sérum physiologique sur le membre symétrique.

Le contrôle de la réponse se fait une première fois au bout de 48 heures, puis, une fois par semaine pendant un mois et demi. Si, au bout de ce délai maximum, il n'y a eu aucune réponse, il est vain de l'attendre plus longtemps, la réaction est négative. Au contraire, la réaction positive est double : elle se manifeste dès les premiers jours par une congestion érythémateuse : réponse précoce, ou réaction de FERNANDEZ. Puis, trois semaines après l'inoculation, par un nodule infiltré dans le derme, rouge violacé, augmentant de volume et de consistance jusqu'à la 6e semaine, pour régresser ensuite : c'est la réaction tardive de MITSUDA.

— La réaction précoce consiste, nous l'avons dit, en une lésion érythémateuse, infiltrée, quelques fois évidente 12 heures après l'injection, dont l'aspect et l'évolution ressemblent à la réaction à la tuberculine. Elle atteint son maximum après 24 ou 48 heures, et commence à décroître après 72 heures. Dans les cas très fortement positifs, elle persiste plus longtemps, sous forme d'un halo noir entourant le nodule primitif.

Dans la lecture de la réaction, le seul élément d'importance est l'infiltration. La réaction qui présenterait un simple érythème devrait être considérée comme douteuse ou négative, ainsi que les réactions qui apparaîtraient très précocement, puis régresseraient ou disparaîtraient avant 48 heures. Il est donc recommandé de lire le résultat après 48 heures, conformément aux critères suivants :

- négative (—) : absence de réaction, ou érythème sans infiltration, ou érythème avec infiltration de moins de 5 mm. de diamètre.
- douteuse (±) : réaction érythémateuse infiltrée, avec infiltration de plus de 5 mm. et de moins de 10 mm. de diamètre.
- faiblement positive (+) : réaction infiltrée érythémateuse avec infiltration de plus de 10 mm. et de moins de 15 mm. de diamètre (ceci paraît bien exagéré à certains léprologues).
- Positive modérée (++) : réaction infiltrée érythémateuse, comprise entre 15 et 20 mm. de diamètre.
- fortement positive (+++) : réaction infiltrée érythémateuse, de diamètre supérieur à 20 mm.

— La réaction tardive consiste en une infiltration nodulaire qui commence après la première semaine suivant l'injection, atteint son maximum vers la quatrième semaine, et régresse ensuite, laissant fréquemment, une cicatrice atrophique.

Une réaction très intense peut donner une ulcération. Quelques fois, la réaction est accélérée, et atteint son maximum avant la troisième semaine, alors que d'autres fois elle peut être retardée, atteignant son maximum au-delà de quatre semaines. Dans les cas négatifs ou douteux, il peut être bon de faire une dernière lecture vers le 60e jour. Les critères de la lecture ne doivent pas seulement être faits sur les dimensions de l'infiltration, mais aussi sur son aspect et son évolution :

- Négative (—) : absence de toute réaction locale entre la première et la quatrième semaine.
- douteuse (±) : infiltration minime, difficile à détecter et de diamètre inférieur à 3 mm. au point d'inoculation.
- faiblement positive (+) : infiltration franche, de diamètre supérieur à 3 mm. et inférieur à 5 mm.
- modérément positive (++) : infiltration nodulaire de diamètre supérieur à 5 mm.
- fortement positive (+++) : allant jusqu'à l'ulcération.

IV. — INTERPRETATION DES RESULTATS

Les auteurs, sans parler des réactions focales et générales, inconstantes et rares, ne s'intéressent qu'aux réactions locales.

Cette interprétation des lépromino-réactions a donné lieu à des controverses sans nombre. Toutes ces discussions ont été souvent appuyées sur des faits expérimentaux troublants et contradictoires, il n'en reste pas moins qu'il est, actuellement nécessaire d'interpréter différemment les résultats, selon qu'ils sont précoces ou tardifs.

— La réaction précoce de FERNANDEZ positive, est considérée par la plupart des auteurs, contrairement à l'avis de FERNANDEZ lui-même, comme non spécifique. Elle aurait la valeur d'un protéino-diagnostic, servant à évaluer le pouvoir allergique général du sujet, mais très vraisemblablement d'une façon indépendante du bacille de Hansen. Cette première réaction n'est donc pas sans intérêt, mais n'a aucune spécificité. POIRIER dans sa thèse, rapporte des cas d'eczéma, d'asthme, de lupus tuberculeux, où elle fut positive. C'est d'ailleurs pourquoi nous ne nous sommes pas particulièrement attaché à sa recherche et à

son interprétation dans nos observations. Nous avons d'ailleurs constaté à plusieurs reprises une dissociation : réaction précoce négative ou passée inaperçue - réaction tardive franchement positive.

— La réaction de la 3e semaine, de MITSUDA, positive en pays d'endémie lépreuse, est considérée actuellement comme l'expression d'un certain degré de résistance au Mycobactérium Leprae, directement proportionnel au degré de positivité. Donc une réponse positive, spontanée ou provoquée ,reflèterait biologiquement un pronostic favorable. C'est une réaction d'immunité relative antilépreuse. Il est cependant impossible de préciser chez l'homme si cet état de résistance est naturel ou acquis, et étroitement spécifique ou non. LOPEZ DE FACIA pense que dans la plupart des lèpres tuberculoïdes, il est naturel et précède l'infection lépreuse. Les formes bénignes de lèpre (tuberculoïdes par exemple), donnent un fort pourcentage (95 %) de réactions positives. MITSUDA déjà croyait sa réaction spécifique mais « de valeur moins diagnostic que pronostic ». De même, AYASHI est catégorique et dit que cette réaction est due au corps bacillaire, et que seule elle est spécifique. Les travaux ultérieurs n'ont fait que confirmer ces notions, et n'ont guère apporté de faits nouveaux : publications de DUBOIS, CASSILO et VON BREUSCHEN. Seul, TISSEUIL, parmi les auteurs français actuels, nie toute valeur allergique et même para-allergique à cette lépromino-réaction, se basant sur l'absence chez l'homme, de phénomène d'accélération à des injections répétées. Cependant, un commentateur de l'*International Journal of Leprosy* souligne au contraire l'intensification des réactions obtenues dans des tests en série, et rappelle les nombreux cas de virage de lépromino-réaction observés chez les enfants après vaccination au B.C.G. La question de savoir si oui ou non une lépromino-réaction, rendue artificiellement positive par le B.C.G., indique une immunité, est à l'étude. Les auteurs sud-américains affirment que les deux lépromino-réactions ne sont en rien différentes l'une de

l'autre. Leur histologie, en particulier, est superposable. Quelques auteurs, surtout anglo-saxons (WADE) n'admettent pas cette façon de voir. Nous ne pouvons encore conclure à ce sujet.

Cette réaction possède même une valeur diagnostique pour JOYEUX et SICÉ, lorsqu'elle est faite dans les conditions particulières suivantes : en pays d'endémicité lépreuse, lorsqu'elle est positive chez des sujets paraissant en bonne santé, insensibles à la tuberculine, non vaccinés au B.C.G.; elle peut alors dévoiler une infection lépreuse inapparente. C'est d'ailleurs sur ce critère que l'on se base pour isoler les enfants en Guyane française par exemple, et les placer en aérium.

— Une lépromino-réaction de MITSUDA négative est interprétée comme suit : chez les lépreux et les personnes vivant au contact de cas ouverts, elle est généralement considérée comme un signe de déficience de la résistance, véritable affaiblissement des défenses de leur organisme impuissant à résister à l'invasion bacillaire. C'est ce que l'on retrouve dans les formes de lèpre lépromateuses, malignes, dont les lésions fourmillent de bacilles. Les formes à type intermédiaire donnent des résultats faiblement positifs dans 45 % des cas environ.

— Chez les individus sains non contaminés, elle est normale, car sans signification. Dès 1938, CAMPOS estime que la réaction est négative chez les sujets qui n'ont jamais été en contact avec les lépreux car, dit-il, « ils ne possèderaient aucun anticorps ».

La lépromino-réaction de MITSUDA apporte donc un élément utile au pronostic et à la classification des cas de lèpre. Par conséquent, le Comité d'Immunologie en recommande un usage pratique. Pourtant, on peut regretter que la Commission ne se soit pas attachée à interpréter la signification des deux réactions. Car elle laisse régner la plus grande confusion sur une signification « immunitaire » ou « allergique » de la réaction de MITSUDA. Ce qui est capital au point de vue de la prophy-

laxie par la vaccination B.C.G. par exemple. « La Commission, sans vouloir discuter ceci, dit FLOCH, reconnaît implicitement que la lépromino-réaction est à la fois réaction d'allergie et réaction d'immunité ». On lit dans le rapport, poursuit FLOCH, « A positive lepromin-reaction is interpreted as an expression of a certain ammount of resistance to Mycobacterium Leprae, directly proportionnal to the degree of positivity ». Cet « ammount of resistance », doit signifier : un certain degré d'immunité. En note du même rapport, on trouve : « This state of hypersensibility may favor.... Or, hypersensibilité n'est pas immunité ! »

Nous pensons cependant avoir donné dans la partie du paragraphe qui précède cette réflexion, une idée suffisamment claire de l'interprétation des réactions précoces et tardives chez les sujets en pays d'endémicité lépreuse et les sujets sains, pour ne pas avoir à y revenir. Mais, plusieurs points restent à élucider :

— Avec la spécificité de la réaction de MITSUDA, sa valeur relative de diagnostic et de pronostic, quel est la fréquence et la signification des réactions positives chez les sujets non lépreux ?

1°) Des expérimentations de SULPICIO en 1933, aux Philippines, donnent ces pourcentages :
— enfants sains de lépreux : 84 % sont positifs.
— enfants sains de non lépreux : 78 % sont positifs.
— adultes non lépreux : 100 % positifs.

2°) Celles de VAN BREUSEGHEN en 1936, au Congo Belge, donnent 62 % Mitsuda positifs chez les sujets sains, du moins en apparence.

3°) BURNET, en 1938, en Tunisie, trouve que la réaction est négative dans l'enfance, positive très tôt chez les sujets en contact avec les lépreux et surtout les sujets âgés.

4°) Celles de FERNANDEZ, en 1939, en Amérique, donnent des renseignements plus précis. Voici ses conclusions :

a) - Chez les non lépreux de l'entourage (parents, personnel médical), 70 % sont positifs.

b) - Chez les descendants de lépreux, directement après la naissance, la réaction est toujours négative, et le nombre des cas positifs augmente avec l'âge. Les enfants qui gardent une réaction négative sont réceptifs et doivent être surveillés.

Cependant, tous ces résultats ont été trouvés dans des pays de forte endémicité lépreuse et ne répondent pas aux conditions de « non contact des sujets avec le bacille de Hansen ». C'est pourquoi :

5°) POIRIER, sur la demande de FERNANDEZ, et sous la direction du Dr FLANDIN, a effectué en 1945 des recherches à l'hôpital St-Louis, à Paris. Nous lui emprunterons un certain nombre de ses résultats pour les confronter avec les nôtres.

Sur 81 malades pris au hasard, POIRIER trouva 21 cas positifs à la lépromine, ce qui nous donne 25 % de réactions de MITSUDA positives chez des sujets indemnes de lèpre.

Disons tout de suite, que sur les 21 cas de POIRIER, 10 sont à éliminer, l'éventualité d'un contage lépreux étant à peu près certaine. Il s'agit, en effet, de Juifs d'Europe Cenrale, parmi lesquels ZAMBACO PACHA, de Constantinople, aurait trouvé un grand nombre de lépreux. Il convient également de retrancher des statistiques étrangers, coloniaux et marins : ce qui ramène le pourcentage réel, des 30 % publiés, à 13 %.

Reconnaissons, pour être juste, que POIRIER a mis en relief dans son travail ces facteurs de contamination.

Nous pouvons donc conclure de tout cela, que le nombre de réactions de MITSUDA positives en dehors de tout contact avec le bacille lépreux, en France notamment, est très faible. Aussi sommes-nous en droit de nous étonner lorsque nous en rencontrons.

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DE QUELQUES OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

M. MA... Jean, 36 ans, est hospitalisé en septembre 1951, à l'Hôpital du Tondu, pour un syndrome à deux dominantes :

1°) Successions de tuméfactions parotidiennes ayant commencé en 1943 et évoluant par poussées estivales de deux à trois jours. Ces poussées, évoluant sur un fond de chronicité depuis la captivité du malade, sont faites d'une rapide augmentation du volume des deux parotides, s'accompagnant de gêne à la mastication, non douloureuse, et sans adénopathie satellite. Régression spontanée de tous ces phénomènes quelques jours après leur début. Deuxième facteur : syndrome neurologique des membres supérieurs à type de polynévrite. Le diagnostic de Syndrome de Heerfordt est porté en Allemagne, pendant sa captivité.

2°) Dominante très nette lors de son hospitalisation, en septembre 1951 : éruptions cutanées d'éléments psoriasiformes en cocarde, dont la première poussée remonte à 1939, et la seconde à 1946. Depuis, le malade aurait toujours conservé ces éléments répartis de la manière suivante : bras et avant-bras, mains respectées, cuisses et jambes recouvertes de grandes plaques rouge sombre et prurigineuses, dissémination des éléments sur l'abdomen et le thorax, rareté sur le dos, absence sur le visage, cou et nuque.

— L'examen du malade à son arrivée, trouve les lésions ci-dessus décrites, d'aspect psoriasique indéniable, chez un individu dont l'état général

est touché : amaigrissement assez marqué et fatigue survenant surtout au moment des poussées de parotidite.

L'appareil pulmonaire paraît normal.

Appareil digestif : une langue saburale et légèrement dépapillée au milieu.

Système nerveux : aucune altération décelable au niveau des paires crâniennes, mais séquelles de polynévrite.

Par ailleurs, rien d'anormal à signaler. On n'a pas relevé de variations thermiques notables.

Examens complémentaires : Bordet-Wassermann, — ; Numération formule normale ; vitesse de sédimentation : 4 mm. par heure ; cuti-réaction, + ; intra-dermo-réaction à la lépromine : positive (+).

— Le prélèvement de l'élément nodulaire de Mitsuda et l'examen microscopique, donnent ceci :

« Epiderme sensiblement normal avec acanthose discrète et allongement des bourgeons interpapillaires qui ont un aspect digité. Le derme est le siège d'un infiltrat en traînées, surtout péri-vasculaires, péripilaires et péri-sudoripares, parfois même en plages arrondies, constituées de cellules lympho-monocytaires, centrées par des amas épithélioïdes, avec ébauche de cellules géantes. On a même vu une cellule géante. Pas de grosse modification des vaisseaux, cependant certains ont un endothélium un peu tuméfié. Infiltrat périvasculaire assez dense, s'estompant à la périphérie où il est encerclé par des faisceaux collagènes sensiblement normaux d'aspect ».

— En conclusion, chez ce malade atteint de parotidite chronique et de lésions neurologiques des membres inférieurs, on porte le diagnostic de Syndrome d'Heerfordt. Cette localisation neuroglandulaire de la Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann s'accompagne ici d'une cuti-réaction et d'une lépromino-réaction positives.

OBSERVATION N° 2

M. LA... Jean, 70 ans, alors qu'il était à l'Hôpital Militaire, hospitalisé pour cataracte évolutive avec diabète gras équilibré, ce malade vit apparaître sur son nez et son visage des lésions érythémato-papuleuses, entraînant son transfert dans le Service de Dermatologie, en novembre 1953.

— A l'examen, on contaste une dizaine de lésions cutanées de la face, les plus importantes et les plus nombreuses siégeant sur le nez. La première en date qui aurait apparu, en réalité, il y a deux ans, est située sur la face latérale gauche du nez : ovalaire, de 1 cm. de diamètre, à limites nettes, la surface est légèrement bombée, recouverte de quelques fines squames. La teinte est marron, la consistance molle. La lésion n'est pas sensible, mais la vitro-pression révèle une nappe lupoïde. L'aile gauche du nez est le siège d'une tuméfaction de teinte rouge sombre, qui atteint le rebord de la narine. Sa surface est lisse et tendue, ses limites sont moins nettes que celles des autres lésions : aspect lupoïde à la vitro-pression.

Les autres lésions sont réparties sur la face latérale droite du nez, la paupière supérieure droite, la pommette gauche, la région susorbitaire gauche : lésions de quelques millimètres rondes ou ovalaires, plus ou moins surélevées, plus ou moins infiltrées, de teinte marron, et qui, pour la plupart, donnent un aspect lupoïde à la vitro-pression.

Toute l'extrémité du nez présente un aspect congestif, et sa surface est sillonnée de nombreuses télangiectasies. Par place, on note des petites zones d'aspect kératosique.

— Ce seul aspect microscopique est déjà assez parlant, mais on fait une série d'examens complémentaires :

— Vitesse de sédimentation : 21 mm. en 1 heure, en novembre 1953.

— Examen de crachat et de mucus nasal : pas de bacille acido-alcoolo-résistant.

— Examen O.R.L. pour dépistage de lésions endonasales tuberculeuses éventuelles : il fut négatif.

— Radiographie des extrémités : ostéophytes périarticulaires des articulations phalangiennes.

— Cuti-réaction : positive (++).

— Le prélèvement d'un fragment de lésion lupoïdique du visage effectué par le Professeur Le Coulant, montre un aspect classique d'angio-lupoïde :

« Sous un épiderme très atrophique, sans papilles, on constate la présence de plages cellulaires faites de lymphocytes en couronne entourant des cellules épithélioïdes très nombreuses, et quelques volumineuses cellules géantes. Ces follicules de type tuberculeux ne présentent pas de caséum au centre et sont limités par des bandes de collagène plus ou moins épaisses ».

— La biopsie refaite en avril 1954 montre une même image histologique que précédemment avec de gros lacs sanguins dans la profondeur. En conclusion : il s'agit d'une sarcoïde dermique.

— A la même époque, on refait une mesure de la vitesse de sédimentation : 2 mm.-heure.

— Cuti-réaction : positive (++).

— Lépromino-réaction : positive (+++).

— La biopsie du support du test de Mitsuda, faite en mai 1954, montre « une épaisse squame croûte recouvrant d'une part l'épithélium, d'autre part, une ulcération de petites dimensions, qui occupe le centre de la préparation. Infiltration du derme sous-jacent, en plages plus ou moins volumineuses, parfois très vastes et mal limitées, constituées de lymphocytes, histiocytes à tendance épithélioïde et très nombreuses cellules géantes dont les noyaux sont tantôt en couronne, tantôt groupés au centre de la cellule. En un point, on trouve un véritable abcès fait de lymphocytes, histiocytes et surtout de polynucléés. Au niveau de l'ulcération, même aspect abcédé du derme superficiel ».

Signalons toutefois, et cela aura son importance dans la discussion de l'observation, deux faits intéressants dans les antécédents de ce malade :

un séjour de 20 ans aux Antilles,

une atteinte pleurale légère en 1920.

L'observation de ce malade a été publiée dans les Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie : « Bulletin de la Société Française de D. et S ». N° 3. mai-juin 1954, p. 214.

— En résumé, il s'agit d'une localisation cutanée faciale de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann : angio-lupoïde avec cuti et lépromino-réactions positives.

OBSERVATION N° 3

Mme RO... Julie, 65 ans. Cette malade a suivi depuis mars 1952, la consultation de dermatologie du Professeur Joulia, à l'hôpital Saint-André pour une série de lésions cutanées évoluant finalement vers l'aspect d'angio-lupoïde du visage.

— Cette malade consulte la première fois pour placard de kératose de la pommette gauche apparu sur des lésions de rosacée. Amélioration par le traitement.

En mai 1952 : dermo-épidermite de l'oreille.

Janvier 1953 : le placard de la pommette gauche est devenu couperosé.

Février 1953 : le Professeur Joulia soulève la possibilité d'angio-lupoïde et demande de fouiller cette malade dans le sens Besnier-Boeck-Schaumann.

— L'état général est bien conservé.

— Cuti-réaction à la tuberculine : +++

— Radiographie pulmonaire : image de sclérose diffuse avec stase ; pas d'image évocatrice de Besnier-Boeck-Schaumann.

Les clichés des mains montrent des images d'arthrite rhumatismale, d'ailleurs évidentes cliniquement, sans atteinte des phalanges.

— La biopsie des lésions du visage révèle un angio-lupoïde d'aspect typique :

« L'épiderme est recouvert d'une squame croûte épaisse, formée de sang coagulé, de squames et d'ilôts lymphomonocytaires. L'épiderme semble distendu, nettement atrophique, sans papilles, basale régulière.

Dans le derme, gros vaisseaux dilatés plus ou moins gorgés de sang qui s'aventurent presque jusqu'au voisinage de la basale. Plages d'infiltration denses de lymphocytes presque purs, bien limitées par le conjonctif au pourtour, quelquefois nettement périvasculaires ou péripilaires : quelques rares cellules épithélioïdes surtout au pourtour du nodule. Aspect typique d'angio-lupoïde. »

— Intra-dermo-réaction à la lépromine : grosse réaction inflammatoire avec légère suppuration centrale apparue dans le courant de la première semaine. Quand ce phénomène inflammatoire eut disparu, on put lire vers la troisième semaine le résultat : réaction fortement positive, infiltration de diamètre supérieur à 5 mm. persistant plusieurs semaines après (+++).

— L'application locale de neige carbonique provoque la disparition des lésions avec une simple pigmentation résiduelle.

— Biopsie du support du test de MITSUDA examinée par le Docteur Chérou en mars 1954 :

« Epiderme sensiblement normal. Dans le derme profond, on trouve des plages cellulaires plus ou moins vastes, assez bien limitées par du collagène en grosses mottes. Ces plages sont constituées de lymphocytes, monocytes plus ou moins volumineux, plasmocytes et grosses cellules réticulaires souvent polynuclées à protoplasme flou, faisant office de macrophage... Parfois tendance de certaines cellules à évoluer vers les cellules épithélioïdes, si bien que certaines plages sont presque uniquement constituées de placards épithélioïdes. Quelques cellules à gros noyaux et à protoplasme à vacuoles claires. La plupart de ces plages sont centrées par des vaisseaux sans réaction particulière ».

— En résumé : Cette malade présente des lésions cutanées à type d'angio-lupoïde de la face, vérifiées histologiquement, évoluant

d'une façon torpide en deux ans, sans aucune autre manifestation de la maladie de Schaumann.

Sa cuti-réaction et sa lépromino-réaction furent fortement positives toutes les deux.

Cette malade fut présentée au Congrès de Dermatologie de l'Ouest et du Sud-Ouest, en mars 1954, et l'observation publiée dans le « Bulletin de la Société Française de D. et S. », mai-juin 1954, sous le titre : Angil-lupoïde du visage et Mitsuda positif.

OBSERVATION N° 4

M. BER... Armand, 19 ans. Cette observation de maladie de Schaumann, montre, disons-le tout de suite, une réponse à la lépromino-réaction moins caractéristique que les trois précédentes ; son intérêt n'en reste pas moins grand.

Il s'agit ici de la découverte en 1942, au cours d'un examen radiologique systématique, d'une importante surcharge hilaire avec scissurite droite. Aucun antécédent bacillaire, excellent état général et cuti-réaction à la tuberculine positive (+++). On pose le diagnostic de primo-infection.

Ce malade est revu 10 ans plus tard, en octobre 1952 : l'image hilaire persistante se serait même accentuée. Voici d'ailleurs le compte rendu du radiologue :

« Image hilaire droite avec élargissement du médiastin supérieur. Hile gauche également très augmenté de volume. Accentuation de la trame à droite ».

A cette époque, la cuti-réaction est moins forte que lors de sa première recherche, puisque on ne l'apprécie qu'avec une croix.

L'état général est toujours satifaisant. Aucune autre manifestation clinique ou radiologique n'est décélée au niveau des autres appareils, notamment cutanéo-muqueux. La recherche de bacilles de Koch est négative ».

Le diagnostic de Besnier-Boeck-Schaumann à forme uniquement médiastino-pulmonaire est subodoré.

— Mais en novembre 1953, apparaît un syndrome cutané dermo-épidermique, fait de trois sortes d'éléments :

1. Petits nodules durs en tête d'épingle, violacés, lichenoïdes, avec quelques fines télangiectasies dermiques indolores.

2. Des éléments de même situation mais d'aspect lupoïdique. La vitropression leur confère une teinte un peu perniotique.

3. Des éléments plus gros (grains de plomb à petits pois) dermiques profonds et dermo-épidermiques

La biopsie d'éléments N° 2 donne les résultats suivants :

« Sous un épiderme d'aspect normal, avec basale régulière, le derme apparaît dense, délimitant des plages de cellules épithélioïdes avec ébauche de cellules géantes au centre Quelques rares lymphocytes en bordure ; les plages bien délimitées, rares dans le derme superficiel, sont au contraire très vastes dans le derme profond et l'hypoderme. On ne voit pas de caseum. Cette image rappelle beaucoup celle des sarcoïdes dermo-hypodermiques ».

Au syndrome ganglionnaire-hilaire, s'ajoutent, à cette époque, un ganglion épitrochléen droit de la grosseur d'une olive, dur et indolore ; un ganglion à la nuque et un à l'aine droite, de même allure.

En janvier 1954, les nodules « s'enfoncent », et deviennent dermo-hypodermiques. Des éléments lupoïdes apparaissent sur l'aile du nez. L'état général est toujours très satisfaisant, les recherches répétées de bacilles de Koch négatives.

— Cuti-réaction à la tuberculine négative.

— Intra-dermo-réaction à la tuberculine négative.

— Lépromino-réaction négative.

— En somme, devant ce tableau clinique : syndrome hilaire, non tuberculeux, évoluant deupuis 11 années, associé tardivement à un syndrome cutané fait de lésions macroscopiquement parlantes et microscopiquement typique, le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est posé. Classiquement, l'apparititon « sous nos yeux » d'une anergie tuberculinique ne pouvait que confirmer le diagnostic. Cette anergie fut contemporaine de l'efflorescence des lésions cutanées. Rappelons que la lépromino-réaction est négative en même temps que la tuberculino-réaction, contrairement aux trois faits précédents.

OBSERVATION N° 5

M. RA... Maurice, 19 ans.. Ce jeune malade a été adressé au Docteur T... assistant du Service de Dermatologie du Professeur Joulia, qui a bien voulu nous communiquer l'observation : RA... présente une acné juvénile, associée

à de volumineuses adénopathies hilaires trouvées au cours d'un examen radiologique systématique, en janvier 1955. On se demande si ces lésions cutanées présentent un quelconque rapport de causalité avec le syndrome ganglio-médiastinal radiologique.

— L'examen clinique du malade reste muet, au niveau de l'appareil pulmonaire notamment. L'état général est bon.

On entreprend alors une série d'examens complémentaires :

— Recherches répétées de bacilles de Koch dans les crachats : négative.

— Cuti-réaction : négative.

— Intra-dermo-réaction à la tuberculine très positive (+++).

— Lépromino-réaction de MITSUDA : très positive (+++).

Les lésions cutanées paraissent bien de banales lésions d'acné juvénile. Leur coïncidence avec le syndrome radiologique paraît purement fortuite.

— On en vient donc à étiqueter cette atteinte ganglionnaire isolée, sans aucune lésion parenchymateuse, maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Là encore, pour la quatrième fois, la sensibilité aux antigènes lépreux et tuberculinique est forte.

OBSERVATION N° 6

M. Bl... Antoine, 30 ans. Cette observation a fait l'objet de la thèse d'un de nos camarades, l'an dernier. Toutefois, comme nous avions vu le malade ensemble, et que nous y avions porté un intérêt commun, nous nous permettons de reprendre dans ses grandes lignes l'histoire complexe de ce malade, ne serait-ce qu'à titre de contre-expérimentation des faits précédents.

— Il s'agit d'un homme de 30 ans, entré à l'hôpital Saint-André, en avril 1953, pour un syndrome de miliaire tuberculeuse ,avec image granulique associée à des adénopathies médiastinales.

Ce malade est très fatigué, amaigri de plusieurs kilos, anorexique et fébrile (entre 37°5 et 39°6), on lui trouve des signes fonctionnels respiratoires importants, mais l'examen physique reste pauvre.

On retrouve dans le voisinage familial des tuberculoses évolutives. Malgré de nombreux examens de crachats sans bacille de Koch, le tableau clinique de miliaire tuberculeuse parait évident et un traitement spécifique antibacillaire est institué (5 comp. de Rimifon par jour, 1 gramme de Streptomycine, 500 cc. de P.A.S.).

Le syndrome aigu, très amélioré, le malade reprend ses kilos dans le mois suivant, la miliaire régresse légèrement à la radiographie, mais les adénopathies bilatérales « grosses comme le poing d'un enfant de 4 ans et à contour polycyclique » persistent. La tomographie révèle une masse ganglionnaire enrobant le tronc des principales bronches et les ramifications bronchiques.

— En novembre 1953 : rechute granulique. La persistance des adénopathies médiastinales fait douter de l'origine bacillaire. La bacilloscopie demeure vaine. On reprend pourtant le traitement antibacillaire avec un succès moindre. L'allergie tuberculinique est alors recherchée : cuti-réaction et intra-dermo-réaction au 100e sont négatives et l'on fait prendre au malade une dose de BCG per os (50 mg.).

— En mars 1954 : le malade reprend au point de vue général, mais aucune amélioration radiologique. Cuti et intra-dermo-réaction restent négatives malgré une deuxième dose de BCG. Test cutané à la lépromine, négatif. On continue le traitement antibiotique, mais après 22 semaines de traitement intensif et de repos absolu, le malade en est radiologiquement au même point qu'au moment de sa deuxième hospitalisation. On pense alors à une étiologie réticulaire.

L'examen direct des crachats et leur mise en culture négatifs éliminent les mycoses pulmonaires. Le test cutané à l'histoplasmine est aussi négatif.

Pour approfondir les recherches dans le sens Besnier-Boeck-Schaumann on pratique :

— Examen cutané périphérique ; recherche des troubles oculaires, parotidiens, des troubles moteurs de la face, des adénopathies, une splénomégalie, en vain.

— Radiographie des pieds et des mains.

Biopsie musculaire du mollet et bronchoscopie avec biopsie de la muqueuse, rien ne montre une lésion typique de lymphogranulomatose bénigne.

— La ponction-biopsie du foie présente un aspect d'hépatite diffuse et le Professeur Léger qui examina les coupes lui-même s'exprime ainsi :

« Présence de petits nodules d'histiocytes allongés et fusiformes, et de quelques lymphocytes disséminés et parfois au voisinage d'un espace de Kiernan. L'aspect observé ne correspond pas tout à fait aux lésions de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ».

Donc, malgré les recherches répétées, rien ne permet d'asseoir davantage ce diagnostic.

— En résumé, nous avons assisté à l'évolution très particulière d'une affection mixte en trois périodes :

1re période : miliaire tuberculeuse à peu près certaine, avec adénopathie médiastinale et guérison.

2e période : rechute granulique et adénopathies persistantes.

3e période : recherche d'une étiologie réticulaire, vraisemblablement Besnier-Boeck-Schaumann.

Cuti-réaction et lépromino-réaction sont restées négatives.

A titre de contre-expérimentation, nous avons testé plusieurs malades, et avons eu la chance de pouvoir réunir un certain nombre de lépromino-réactions positives en dehors de la lèpre, dans des affections qui ne sont pas sans présenter quelque ressemblance avec la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

OBSERVATION N° 7

Mme DE... Roberte, 40 ans. La malade consulte en septembre 1954 le Servide de Dermatologie du Professeur Joulia, pour une éruption cutanée apparue il y a deux mois sur la face externe des avant-bras, la région lombaire, la région sous-mammaire gauche. Pas de prurit. Depuis quelques jours sont apparues de nouvelles localisations sur l'abdomen. Bon état général.

— Examen de la lésion : micropapules folliculaires, grosses comme une tête d'épingle, groupées en plages, avec intervalles de peau saine et réaction spinulosique à leur surface. Pas de modification de la peau au voisinage. La biopsie de ces tuberculides lichenoïdes montre : « Epiderme assez tourmenté, avec papilles allongées, bourgeons interpapillaires, effilés, surtout présence de golfes cornés très profonds. En un point, on assiste à l'élimination d'un poil, dont la papille est détruite par un infiltrat lympho-monocytaire. En un point de la coupe, qui donne un aspect macroscopique de papule, on trouve, sous l'épiderme, un infiltrat bien limité par du conjonctif dense. Cet infiltrat en plage est formé de lymphocytes et de cellules épithélioïdes, sans cellules géantes ni caséum. Plus profondément, dans le derme moyen, même plage d'infiltration bien limitée par des lamelles conjonctives concentriques. Ebauches tuberculoïdes sans dégénérescence fibrinaire ni caséeuse. Il semble s'agir de lichen scrofulosorum ».

Antécédents tuberculeux certains : on relève un stage en préventorium à l'âge de 14 ans après congestion pulmonaire, et une péritonite plas-

tique en 1951. D'autre part, le mari a été hospitalisé en 1952 pour une pleurésie.

— Examens complémentaires :

Cuti-réaction à la tuberculine : très fortement positive (+++), avec apparition d'éléments lichenoïdes à la périphérie.

Vitesse de sédimentation : 10 mm. en une heure.

Vernes résorcine : 9.

Examens de crachats : absence de bacilles de Koch, flore banale.

Radiographie pulmonaire : « Pas de processus évolutif radiologiquement décelable ».

Réaction de Mitsuda : réponse très fortement positive au 9e jour, avec réaction lichenoïde périphérique : +++, s'intensifiant pendant quelques jours encore ; puis persiste un petit nodule dur pendant plusieurs semaines, que l'on n'a malheureusement pu prélever.

— Notons que cette malade fut améliorée par un traitement de vitamine C et Rimifon.

— En résumé : Il s'agit là d'une forme de tuberculose cutanée réalisant un lichen scrofulosorum chez un sujet réagissant violemment aux antigènes tuberculiniques et lépreux.

OBSERVATION N° 8

Mme LA... Yvonne, 59 ans. La malade vient à la consultation du Professeur Joulia en juin 1954, pour une série de troubles fonctionnels à type de violentes céphalées frontales et péri-orbitaires, avec sensations de feu transitoires, accompagnant un érythème du visage. Ces phénomènes surviennent par crises suivies de troubles digestifs, aménorrhées passagères et bouffées de chaleur. Quelque temps après le début de ces troubles, remontant au mois de mars 1954, la joue gauche est le siège de macules confluentes non prurigineuses, donnant des petits grains jaunes à la vitropression (aspect lupoïde), prenant ensuite un aspect pustuleux qui fait penser à l'acné rosacée pustuleuse. Les lésions érythémateuses s'étendent à la joue droite, à la région interorbitaire, et au menton, donnant un aspect en aile de papillon.

« On relève dans les antécédents : une pleurite à l'âge de 20 ans, consécutive à un contage vraisemblable dans un dispensaire de tubercu-

leux, une pleurésie en 1945 et des séquelles radiologiques de pachy-pleurite peu après.

On évoque ensuite un diagnostic de lupoïde miliaire à type de rosacée. Les épreuves du traitement ne sont pas décisives (terramycine, ultra-levure...) car on assiste à une succession d'améliorations et de rechutes.

L'examen des autres appareils demeure négatif.

Là encore le fin mot sera donné par :

L'histologie des lésions : révélant un aspect caractéristique d'acnitis ou tuberculides papulo-nécrotiques.

Vernes résorcine : 17.

Vitesse de sédimentation : 28 mm. en 1 heure.

Bordet-Wassermann : négatif.

Radiographie pulmonaire : pas de lésions parenchymateuses, mais persistance d'opacités nodulaires apicales.

Cuti-réaction à la tuberculine : positive (+).

Intra-dermo-réaction à la lépromine : positive à la 3e semaine (présence d'une infiltration discrète) (+).

— Là aussi, le traitement à la vitamine C, Rimifon et P.A.S. amène une nette amélioration de l'état des lésions cutanées.

— En définitive, devant l'aspect que prennent les lésions, les antécédents et l'examen histologique, on porte le diagnostic d'acnitis, localisation cutanée de la tuberculose. Les réactions de sensibilité à la tuberculine et à la lépromine sont positives.

OBSERVATION N° 9

Mme RE..., 70 ans. Cette malade est vue pour la première fois à la consultation du Professeur Joulia, en avril 1941, pour un lupus tuberculeux, traité en 1913 sans récidive jusqu'à ce jour. En 1931, est survenue progressivement une adénite cervicale qui s'est fistulisée par la suite en 1941. A ce moment, sur la plaque de cicatrisation, est apparu un lupome.

— En septembre 1953, on découvre, au cours d'une visite systématique, une érosion du voile du palais, on la traite par Rimifon, Ca, Stérogyl, et sa cicatrisation est achevée deux mois plus tard. L'état général est bon.

En octobre 1955 : la malade présente une nouvelle petite érosion de la partie antérieure du voile du palais.

— La cuti-réaction à la tuberculine est à ce moment positive (++).

La lépromino-réaction donne une réaction précoce positive (++) ; une réaction tardive très positive (+++), alors que le témoin à l'eau physiologique reste négatif.

Six semaines après l'injection de lépromine, persiste un nodule intradermique de la grosseur d'un haricot.

— En résumé, il s'agit là d'un lupus tuberculeux à manifestation cutanéo-muqueuse, avec cuti et lépromino-réactions positives.

OBSERVATION N° 10

M. AN..., 22 ans. Ce garçon boucher s'est blessé avec une esquille d'os au dos de la main gauche. Quelque temps après est apparu un nodule papulo-érythémateux recouvert d'une formation « croûteuse » très irrégulière et blanchâtre : comme une verrue. Cette lésion a mis dix mois à se constituer.

Aucun antécédent pathologique, pulmonaire en particulier. Excellent état général.

— Examens complémentaires :

Radiographie pulmonaire normale.

Biopsie cutanée : aspect typique de nodule tuberculeux.

Cuti-réaction : très fortement positive (+++).

Inoculation du produit du broyat de la lésion au cobaye :

Après plusieurs semaines, celui-ci montre : 1) des ganglions caséeux formés au point d'inoculation ; 2) une hypertrophie splénique avec granulations miliaires . 3) la présence de bacilles de Koch dans le pus ganglionnaire.

Intra-dermo-réaction à la lépromine : positive (++).

— Ce malade a été guéri par infiltrations locales d'I.N.H. et saupoudrage de P.A.S.

— En conclusion : ce tubercule anatomique franc est accompagné d'une hyperergie aux deux antigènes tuberculeux et lépreux.

OBSERVATION N° 11

M. LA... Samuel, 60 ans. C'est là l'histoire d'un « vieux malade », habitué des hôpitaux, sana et maisons de repos. En effet, M. LA... est en traitement en 1944 pour tuberculose pulmonaire bilatérale évolutive, avec excavation du sommet droit. Nous le retrouvons dans divers services de médecine pour dyspnées asthmatiformes, hémoptysies à répétition... Actuellement (octobre 1955), ce malade ne présente plus que des séquelles cicatricielles de son ancienne tuberculose pulmonaire, de plus, il présente un syndrome clinique et radiologique de dilatation des bronches. Il n'a pas de température. Son état général est médiocre.

— La vitesse de sédimentation de ses hématies est de 4 mm. par heure et une recherche répétée de bacilles dans ses crachats reste vaine.

Cuti-réaction en octobre 1955 : positive (++).

Lépromino-réaction : la lecture précoce du test de Fernandez est positive (+) et le témoin négatif.

La lecture tardive après trois semaines est positive (++).

— En résumé : chez ce malade, ancien tuberculeux pulmonaire actuellement guéri, on trouve des sensibilités aux antigènes tuberculinique et lépreux concordantes dans leur degré de positivité.

OBSERVATION N° 12

M. BEN..., 54 ans. Tuberculose pulmonaire avec infiltration diffuse sous-claviculaire ayant débuté en 1952. Pas de bacille de Koch à aucun des examens pratiqués.

Cuti-réaction : positive (+).

Lépromino-réaction : lectures précoce et tardive : négatives.

OBSERVATION N° 13

M. OR..., 30 ans. Lobite supérieure droite avec spélonque. Présence de bacilles de Koch.

Cuti-réaction : positive (+).

Lépromino-réaction précoce et tardive : négatives.

OBSERVATION N° 14

M. PE..., 25 ans. Infiltration rétro-claviculaire gauche excavée. Début de la maladie en 1951. Présence de bacilles de Koch.

Cuti-réaction : positive (++) en 1950 et (+) en 1955.

Lépromino-réaction : lecture précoce douteuse ($\pm$) ; lecture tardive négative.

OBSERVATION N° 15

M. LE..., 42 ans. Infiltrat de la base droite depuis février 1955. Présence de bacilles de Koch. Allergique au P.A.S. Ethylique.

Cuti-réaction : positive (+).

Lépromino-réaction : négative.

OBSERVATION N° 16

M. TA..., 22 ans. Excavations droites et infiltrations gauches depuis Noël 1954. Présence de bacilles de Koch.

Cuti-réaction : positive (+).

Lépromino-réaction : négative.

OBSERVATION N° 17

M. JA..., 33 ans. Tuberculose pulmonaire avec excavations multiples, actuellement améliorée, plus de bacille de Koch.

Cuti-réaction : positive (+).

Lépromino-réaction : négative.

Ce malade doit sortir prochainement du sanatorium.

OBSERVATION N° 18

M. GU..., 39 ans. Infiltration bilatérale des poumons depuis août 1954. Très nombreux bacilles de Koch.

Cuti-réaction : douleurs ($\pm$).

Lépromino-réaction : lecture précoce douteuse ($\pm$); lecture tardive : négative.

Conclusion pour les observations numérotées de 12 à 18 : Il s'agit là d'un lot de tuberculeux pulmonaires actuellement en sanatorium, donc pour la plupart en pleine évolutivité, ayant des cuti-réactions positives, mais des lépromino-réactions négatives, contrairement à l'observation n° 11 qui fut la seule à nous surprendre par ce résultat aberrant.

OBSERVATION N° 19

M. CA... Robert, 64 ans. Depuis 15 ans, ce malade présente sur les différentes parties du corps des lésions de dimensions variables, douloureuses, à type de placards érythémateux. Ces lésions surviennent par poussées entrecoupées de rémissions spontanées (au dire du malade) ou thérapeutiques. Ces lésions, en effet, très radio-sensibles sont traitées « à la demande ».

— Actuellement, les placards deviennent végétants et s'étendent au cuir chevelu, à la face, au cou et au tronc. Ils s'accompagnent d'épilation et se recouvrent parfois de grosses croûtes. L'état général est très médiocre, la fièvre légère.

— Examens complémentaires :

Numération-formule : anémie à 3.800.000.

Cuti-réaction négative.

Lépromino-réaction : réponse précoce positive (+) ; réponse tardive très positive (+++).

Biopsies cutanées effectuées par le Professeur Le Coulant :

« Les couches superficielles de l'épiderme semblent abrasées par place. Papillomatose très marquée avec allongement des bourgeons interpapillaires très fortement digités. Dissociation, parfois très importante, de la basale et du corps muqueux par l'exocytose en provenance du derme. Parfois petites logettes intramalpighiennes contenant des lymphocytes.

Le derme papillaire est très finement réticulé. Il est le siège d'un infiltrat extrêmement varié qui continue jusque dans le derme profond où il dissocie le conjonctif. On y trouve : des lymphocytes, des monocytes

plus ou moins volumineux, de nombreux polynucléés éosinophiles, dans la région d'abrasion de l'épiderme où le sommet des papilles affleure à la surface cutanée ; des cellules réticulaires plus ou moins volumineuses, parfois à noyaux multiples, rappelant la cellule de Sternberg.

Dans certaines plages, on peut trouver des cellules épithélioïdes et aussi de très belles cellules géantes à noyaux en couronne. D'autres éléments également géants sont littéralement bourrés de noyaux comme des sacs de noix. Enfin, à noter de très nombreuses mitoses laissant penser à une évolution maligne de cette affection. Il semble s'agir en résumé, de mycosis fongoïde ».

— En conclusion : malade présentant un mycosis fongoïde avec cutiréaction négative et lépromino-réaction positive. On n'a pu prélever le support du test de Mitsuda

---

OBSERVATION N° 20

M. OB... Jacques, 59 ans. Il s'agit là d'une observation montrant la difficulté à laquelle est parfois soumis le médecin pour étiqueter une réticulopathie, et le trouble supplémentaire que peuvent apporter certains résultats paracliniques tels que nos lépromino-réactions.

— Ce malade naît et vit en Algérie jusqu'en 1931, date à laquelle il vient en France mais effectue de fréquents séjours en Afrique du Nord. Il y a deux ans, l'affection débute par l'apparition d'un violent prurit des mollets, jambes, cuisses et face d'extension des avant-bras (futurs sièges des placards). En janvier 1953, l'éruption se déclenche et amène le malade à consulter.

L'examen cutané révèle :

1°) des placards roses violacés étendus, et légèrement surélevés s'étendant sur toutes les zones précédemment citées.

2°) l'anesthésie à la piqûre de ces placards est douteuse.

3°) des paresthésies et des fourmillements des membres inférieurs.

4°) Aucune lésion nerveuse visible ou palpable.

Bon état général. Par ailleurs, on ne signale rien d'anormal. Le malade n'a pas d'antécédents pathologiques intéressants.

— Une biopsie de sa lésion cutanée infirmant le diagnostic de mycosis fongoïde d'abord envisagé, semble établir celui de maladie de Hansen : d'autant plus que la lépromino-réaction pratiquée alors se révèle positive (+).

La biopsie du support du test de Mitsuda montre :

« Epiderme : absence de couche cornée et de granuleuse. La partie superficielle du corps muqueux est déchiquetée et mal colorée. Papillomatose légère avec hyperacanthose. Le derme dans sa profondeur jusqu'à l'hypoderme, est occupé par de vastes plages périvasculaires, péripilaires et péri-sudoripares, faites de cellules mononucléées, lymphocytes et volumineuses cellules à noyaux grimaçants, bourgeonnants, à protoplasme important et très souvent vacuolaire. On y trouve de nombreuses mitoses et amitoses. Quelques mastzellen. Pas d'éosinophilie. Au Zihl-Nelsen : présence de bacilles en groupe intracellulaire ».

On institue un traitement antilépreux d'huile de Chaulmoogra. Les fourmillements des membres inférieurs disparaissent.

— En iuillet 1953, le Professeur Le Coulant pratique une nouvelle biopsie cutanée, et cette fois on conclue à une réticulose cutanée :

« Squame croûte en surface avec parakératose, papillomatose et hyperacanthose, allongement des bourgeons interpapillaires s'enfonçant très profondément dans le derme et souvent polydigités. Vaisseaux dilatés dans le derme papillaire, quelques cellules conjonctives étoilées.

Dans le derme moyen, infiltrat diffus en bandes régulières ne dépassant pas le réseau vasculaire moyen. Cet infiltrat a l'aspect d'un granulome fait de lymphocytes, histiocytes, éosinophiles et grosses cellules à noyaux spumeux, d'aspect sternbergoïde. Il existe aussi des plages presque uniquement constituées de cellules plasmatiques et de cellules éosinophiles

« Pas de bacilles de Hansen au Ziehl-Nelsen. »

— Recherche de bacilles de Hansen sur frottis de mucus nasal, négative à quatre reprises.

— Biopsie de muqueuse nasale négative.

— Lépromino-réaction : très positive (+++).

— Biopsie du support de Mitsuda positif :

« Sous un peau d'apparence normale : on voit le derme infiltré en plages plus ou moins importantes. Parfois, il ne s'agit que d'un pinceautage lymphomonocytaire périvasculaire. Mais au voisinage de l'hypoderme, on trouve une très vaste infiltration de nappes lymphocytaires et aussi de plages épithélioïdes avec présence de nombreuses cellules géantes qui donnent en gros une image folliculaire. Très nombreux vaisseaux dilatés au pourtour de ces plages d'infiltration, sans modification de leur paroi ».

— Intra-dermo-réaction à l'antigène de Lyon : positif (++).

— Vitesse de sédimentation : 20 mm. en une heure.

— Vernes résorcine : 40.

- Cuti-réaction et intra-dermo-réaction à la tuberculine sont négatives.

— En définitive, devant l'absence de bacille de Hansen à des examens divers, avec réaction de Mitsuda très positive (+++), on était en droit de penser à une forme tuberculoïde de lèpre, et seule l'histologie put départager les avis en faveur du mycosis fongoïde.

OBSERVATION N° 21

M. AL... Joseph, 63 ans. Erythrodermie généralisée, avec aspect « enfariné » du visage et épilation, depuis six mois. Syndrome ganglionnaire assez discret, adénomégalies axillaires bilatérales. Par ailleurs, aucun antécédent intéressant.

Examens complémentaires : Numération-formule : anémie à 3.600.000 ; hématies. Leucocytose à 12.000 globules blancs.

— Lépromino-réaction de Fernandez et Mitsuda négatives.

— Examen microscopique d'un ganglion :

« La structure histologique est reconnaissable. Bouleversement structural par place, à la suite de la formation d'un véritable état granulomateux. Dans une trame finement réticulée, on trouve des nappes de plasmocytes mêlées aux lymphocytes normaux, parfois des éosinophiles surtout dans les vaisseaux. Enfin, quelques grosses cellules réticulaires polynucléées (5 à 10 noyaux) qui n'ont parfois rien à voir avec la cellule géante tuberculeuse. D'autres ont un noyau bourgeonnant, grimaçant, volumineux, réticulé, orné de quelques grosses plaques de chromatine, d'allure nettement sternbergoïde. Mitoses fréquentes des cellules réticulaires. Il semble s'agir d'un ganglion de maladie de Hodgkin ».

— L'examen d'un fragment cutané ne révèle rien de pathologique. Ce malade est traité par radiothérapie.

— En résumé : ce malade est atteint de maladie de Hodgkin clinique et histologique. Il est anergique aux antigènes.

OBSERVATION N° 22

M. AB... Areski, 60 ans. Syndrome d'hypertrophie ganglionnaire généralisée, d'installation rapide, avec compressions nerveuses diverses (VII° et VIII° paires) et splénomégalie légère.

— Anémie à 3.200.000 et leucocytose lymphocytaire sanguine (18.000 leucocytes, 61 % lymphocytes).

— Métaplasie lymphoïde au myélogramme. — La biopsie ganglionnaire infirme le diagnostic de maladie de Hodgkin d'abord envisagé, et confirme celui de lymphosarcome.

— Amélioration du syndrome lymphosarcomateux par une série de traitements à l'A.C.T.H., à la caryolysine, à la cortisone, et par radiothérapie locale... et rechutes.

Malheureusement, les tests à la tuberculine et à la lépromine ont été faits après cortico et radiothérapie. Ils ont été négatifs.

OBSERVATION N° 23

M. TO... Claude, 20 ans. Voici 4 ans que ce malade a vu s'étaler sur ses jambes et ses pieds des nodules rouges et douloureux à la pression, disparaissant spontanément. Mais il vient consulter au début du mois d'octobre 1955 car, depuis quelques jours il présente sur la face interne de la plante du pied droit, une surface nodulaire de 7 à 10 mm. de long, légèrement surélevée, rouge, douloureuse à la pression et à la marche, et à contours irréguliers. Présence de polymicro-adénopathies inguinales homolatérales.

— Examen neurologique : la sensibilité est normale partout, sauf sur le nodule où elle est exagérée. La motricité, la réflectivité, sont normales. Les nerfs cubitaux sont palpables.

Appareils pulmonaires et cardio-vasculaires normaux. Bon état général.

— Examens complémentaires : taux d'urée, numération-formule, vitesse de sédimentation, urine, sont normaux.

— Examen O.R.L. négatif.

— Cuti-réaction à la tuberculine : positive (++).

- Lépromino-réaction : positive (++). Témoin négatif.

— Biopsie cutanée de la voûte plantaire :

« Hyperkératose en nappe ; épiderme normal. Derme superficiel semé de vaisseaux, entourés d'une petite gaîne lympho-histiocytaire. Infiltration lympho-histiocytaire, au niveau des glandes sudoripares, semée de quelques plasmocytes, de très grosses cellules conjonctives, de nombreux petits vaisseaux à réaction endothéliale très nette. On voit deux grosses artérioles dont la paroi est très nettement épaissie, présentant à leur intérieur un bourgeon

à dégénérescence hyaline en voie d'organisation, obstruant presque complètement la lumière. Quelques polynucléaires erratiques. Il s'agit d'une end-artérite oblitérante ».

— En somme : l'examen clinique, seul, pose le problème : s'agit-il de sarcoïde ou d'éléments hanséniens au début ?

L'histologie répond : end-artérite oblitérante.

La cuti et la lépromino-réaction sont positives.

Devant une telle diversité et originalité de résultats, nous avons voulu tester l'antigène qui avait servi aux expérimentations précédentes, sur des lépreux déjà étiquetés. Nous nous contenterons ici d'étayer le diagnostic de lèpre chez ces malades et de voir en quel sens la lépromino-réaction a évolué. Nous n'ouvrirons aucune discussion au sujet de ces observations, ce qui sortirait du cadre de ce travail.

OBSERVATION N° 24

M. PO..., 23 ans, originaire de Pondichéry. Ce jeune militaire de l'Union Française a commencé sa maladie au printemps 1955 par une anesthésie progressive à la chaleur et à la douleur des deux derniers doigts de la main gauche. Cette perte de sensibilité thermo-analgésique était accompagnée d'une éruption de plaques érythémateuses à surface bosselée grossissant irrégulièrement et évoluant par leur périphérie. Puis apparut une résolution centrale des lésions, trois à quatre mois après, avec persistance d'une infiltration en bordure.

— Le malade examiné à son entrée à l'Hôpital Militaire Robert-Picqué, nous montre ses lésions cutanées réparties grossièrement sur le territoire distal et dorsal du nerf cubital. De plus, un syndrome neurologique en pleine évolution est fait de névrite cubitale droite avec épaississements moniliformes du nerf surtout dans sa gouttière olécranienne, troubles sensitifs précités accompagnés de douleurs spontanées et à la pression du nerf, troubles moteurs des deux derniers doigts et troubles trophiques. L'ensemble réalise une main de singe très caractéristique avec ébauche de griffe cubitale gênant fort le malade. Par ailleurs, aucun autre appareil ne paraît atteint.

— Examens complémentaires :

— Radiographie pulmonaire : normale.

— Absence de bacilles de Hansen à des examens successifs de grattage nasal.

— La biopsie des éléments cutanés n'étant pas nécessaire, n'a pas été faite.

— Cuti-réaction à la tuberculine : positive (+).

— Lépromino-réaction : Réaction précoce de Fernandez : positive (+++), surface de 2 cm² 5, très surélevée, érythémateuse et prurigineuse dès le deuxième jour.

— Témoin à l'eau physiologique : négatif.

— réaction de la 3e semaine de Mitsuda : positive (+++), gros nodule dur et infiltré, persistant plusieurs semaines après.

— Biopsie du support de test de Mitsuda interprété par le Professeur Le Coulant :

« Sous un épiderme normal, le derme papillaire et moyen est occupé par des nappes d'importance variable, de cellules lymphocytaires semées de cellules épithélioïdes et de vastes cellules géantes. Pas de caséum. Cette image histologique est très proche de celle des sarcoïdoses. Très nombreux vaisseaux dilatés, entourés d'une gaine lymphoïde. Des nappes diffuses peu vasculaires plus profondes sont toujours constituées de cellules lymphocytoïdes ou mononuclées parsemées de nombreuses cellules géantes. Dans la profondeur, on trouve une infiltration des parois vasculaires : lymphocytes, cellules d'aspect épithélioïdes et à l'extérieur, ébauche de cellules géantes. La disposition concentrique de ces éléments autour de la lumière vasculaire donne un aspect en pelure d'oignon et rappelle grossièrement les lésions de la périartérite noueuse. La lumière centrale étoilée est très réduite. On ne trouve ni nécrose, ni caséum ».

— En résumé : aspect clinique typique de lèpre tuberculoïde, réalisant des atteintes cutanées maculo-nodulaires, atteinte nerveuse cubitale ; cette forme est abacillaire et allergique, de bon pronostic.

La réponse antigénique est concordante avec l'allure clinique.

OBSERVATION N° 25

M. LA..., 30 ans, navigateur, originaire des Antilles, a été hospitalisé en mai 1952, pour tache achromique axillaire gauche de la largeur d'une paume de main, insensible à la douleur, apparue au mois de mars. Un mois après, apparition successive de taches congestives sur le visage, le tronc et les membres avec sensation de peau morte. Cette éruption de plaques est précédée de sensations de fourmillement. Bon état général. Cet aspect

macroscopique paraît déjà caractéristique. Examen neurologique : entièrement négatif. On pratique cependant une série d'examens complémentaires :

— Vitesse de sédimentation : 2 mm. par heure.

— Examens répétés de mucus nasal : absence de bacilles de Hansen.

— Bordet-Wassermann : 0 ; Vernes : 7.

— Cuti-réaction : faiblement positive (+).

— Lépromino-réaction : réponse tardive de Mitsuda positive (++).

— Biopsie d'éléments cutanés achromiques :

« Infiltrat en coulées formé de lymphocytes, quelques cellules épithélioïdes, rares cellules géantes dans le derme superficiel. Pas d'organisation nette en follicules. Cet infiltrat est beaucoup plus important dans la profondeur autour des poils et des glandes sudoripares. Là, il est composé de lymphocytes, quelques grosses cellules rappelant les cellules épithélioïdes, et de très volumineuses cellules géantes à noyaux en couronne. Cet infiltrat est nettement délimité par un collagène épais et pauvre en cellules ».

— Nous avons donc là le diagnostic histologique de lèpre tuberculoïde, l'allure clinique étant seule insuffisante pour affirmer un diagnostic de si mauvaise réputation. La recherche de bacilles reste vaine et la réponse à l'antigène de Mitsuda est bien positive.

OBSERVATION N° 26

M. LO... Antonio, 46 ans. Est hospitalisé dans le Service de Dermatologie du Professeur Joulia, depuis mai 1948. Début de l'affection : prurit localisé précédant l'apparition d'une macule bientôt suivie d'éléments papulo-érythémateux sur la face antérieure de la cuisse droite ,les deux fesses, puis les bras et la face. Ces papules sont bien limitées, circulaires et parfois confluantes, de la dimension d'une lentille à celle d'une pièce de 5 francs. Elles sont profondément infiltrées, indolores et parfois prurigineuses. Une couche desquamante les recouvre. Elles sont anesthésiques au tact et à la piqûre. Aucun antécédent suspect, sinon une ostéo-arthrite bacillaire tibiotarsienne en 1945, traitée.

— Examens complémentaires : Recherche obstinée de bacilles de Hansen (après raclage de la muqueuse nasale) : négative.

— Vernes résorcine : 5.

— Vitesse de sédimentation des hématies : 30 mm. en une heure.

— Numération Formules : normales.

— Biopsie cutanée :

« Epiderme aminci... Dans le derme et l'hypoderme, vastes nappes d'infiltration cellulaire composée de lymphocytes et de plages de cellules épi-

---

thélioïdes dont quelques-unes ont un noyau très volumineux, lobé, très clair, réticulé, type cellule lépreuse. En un point, cellule géante avec noyau en couronne et protoplasme nettement acidophile et volumineux.

En résumé : lèpre tuberculoïde » (Professeur Le Coulant).

— Lépromino-réaction : positive en 1952 (+).

— Lépromino-réaction en 1955 : réaction précoce, témoin et réaction tardive sont négatifs !...

— Cuti-réaction à la même époque : positive (++).

Depuis le début de sa maladie, le malade a été traité à l'huile de Chaulmoogra sans grande amélioration. Si bien qu'il est actuellement dans un service d'incurables, ses lésions cutanées restant isolées mais évoluant en poussées successives.

— Nous avons tenu à présenter tout de même cette observation, malgré l'apparente contradiction qu'elle présente avec les deux précédentes dans le domaine de l'allergie à la lépromine. Notre antigène étant suffisamment éprouvé par les réactions précédentes, il n'est pas illogique d'admettre que cette forme tuberculoïde de maladie de Hansen entre dans les 5 % qui ne sont pas ou très peu sensibles à la lépromine. Autre explication : certains léprologues prétendent que la poussée lépreuse négative passagèrement la réaction de Mitsuda. La cuti-réaction positive peut s'expliquer par l'ancienne infestation tuberculeuse ostéo-articulaire.

OBSERVATION N° 27

M. PO... Jean, 44 ans, espagnol, présente depuis 1932 des lésions symétriques des membres inférieurs à type de taches blanc nacré, entourées d'un liseré hyperchromique à contours polycycliques. Les lésions cutanées sont insensibles à la piqûre et partiellement insensibles à la thermicité. Le nerf cubital est palpable aux gouttières. On note une importante atrophie thénarienne et hypothénarienne de la main gauche, une ébauche de masque antonin, un coriza chronique avec ulcérations de la cloison.

— Examens complémentaires :

Numération-formules sensiblement normales.

— Examen de mucus nasal : présence de bacilles de Hansen en 1949. Depuis est resté négatif, mais le malade a été régulièrement traité.

— Vitesse de sédimentation : 30 mm. en une heure.

— Cuti-réaction et intra-dermo-réaction à la tuberculine : négatives.

Lépromino-réaction : précoce et tardive : négatives.

Il s'agit d'une lèpre lépromateuse anergique à évolution lente.

OBSERVATION N° 28

M. LA... Jean, 42 ans. Hospitalisé à un retour de captivité en Allemagne en 1946, pour « affection cutanée rebelle ». Il s'agissait en effet : 1°) d'apparitions successives sur les mains de bulles, laissant une ulcération très torpide, cicatrisant en plusieurs mois. Aucun trouble d'accompagnement : ni prurit, ni douleur, aucun signe général, mais hypo-esthésie actuelle au niveau des anciennes bulles ; 2°) enflure du visage précédant l'apparition de nombreuses nodosités sur le front, les joues, les lèvres, le menton, disparaissant quelque temps après spontanément, en laissant des taches brunâtres hyperpigmentées. Seules quelques nodosités persistent sans jamais s'ouvrir ni suppurer. Elles sont hyposensibles à la piqûre.

— Examen neurologique : On trouve une griffe cubitale bilatérale avec amyotrophie des éminences thénar et des interosseux, avec altération locale des sensibilités thermiques. Epaississements indolores du nerf cubital qui roule sous le doigt dans la gouttière épitrochléenne.

— Examens complémentaires : Radiographie pulmonaire en 1947 ; volumineuse spélonque sous-claviculaire gauche et présence de bacilles acido-alcoolo-résistants dans les crachats à cette époque. Peu après, amélioration générale.

— Cuti-réaction : positive (++).

— Examen de frottis de muqueuse nasale après curetage : très nombreux bacilles de Hansen en amas ou isolés.

— Examen de frottis de pus d'adénopathies satellites du nerf cubital : nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants en amas, avec polynucléaires cytolisés, pas de germes.

— Vitesse de sédimentation : reste au-dessus de 25 mm. par heure depuis le début de l'affection.

— Lépromino-réaction précoce et tardive : négatives.

— Donc ce malade est indiscutablement un lépreux lépromateux anergique à la lépromine. Son atteinte bacillaire pulmonaire suffit à notre avis, à positiver sa cuti-réaction à la tuberculine.

OBSERVATION N° 29

M. GA... Marcel, 32 ans. Ce malade fut présenté au Congrès de Dermatologie de l'Ouest et du Sud-Ouest, le 27 mars 1954. En 1945, après un séjour en Indochine, il a présenté un épisode pulmonaire étiqueté tuber-

culose, malgré l'absence de bacilles de Koch dans les crachats.

— En juillet 1952, apparaissent des plaques érythémato-pigmentées sur le visage, puis le tronc et les membres. Elles s'accompagnent d'arthralgies et d'une hypo-esthésie dissociée au niveau des membres supérieurs. Le malade maigrit. L'éruption s'étend sous forme de nodules qui infiltrent le visage, bientôt suivie d'une éruption profuse de lépromes.

— Examens complémentaires : Présence de bacilles de Hansen dans le mucus nasal et les frottis de lépromes.

— Vitesse de sédimentation : 21 mm. en une heure.

— Vernes : 22.

— Radiographie pulmonaire : infiltrat du sommet et de la région sous-claviculaire droite, d'allure fibreuse, séquelles probables de tuberculose pulmonaire.

— Cuti-réaction : positive (+).

— Intra-dermo-réaction à la lépromine précoce et tardive : négatives.

— Biopsie cutanée : confirme le diagnostic de lèpre lépromateuse : « Plages cellulaires dermiques faites d'histiocytes, lymphocytes, cellules de Virchow typiques, et volumineuses cellules géantes à noyaux en couronne. De plus, au Ziehl-Nelsen, très nombreux bacilles granuleux disposés en globies à l'intérieur de cellule de type Virchow.

— Donc là encore, on a affaire à une forme lépromateuse certaine de maladie de Hansen, et on retrouve l'anergie à la lépromine.

CHAPITRE III

A PROPOS DE NOS OBSERVATIONS DE MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

Nous allons rapidement passer en revue les critères sur lesquels on peut asseoir avec quelque certitude le diagnostic de cette affection.

Le diagnostic de la sarcoïdose va s'établir grâce à une série d'investigations qu'il importe d'exécuter méthodiquement et dont les données seront loyalement confrontées. Nous passerons en revue les critères cliniques, radiologiques et histologiques, puis nous dirons deux mots de l'étiologie de cette affection, avant d'envisager son aspect allergique.

I. — ASPECT CLINIQUE DE LA MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

Souvent, le seul examen somatique mettra sur la voie du diagnostic.

Ce sont les localisations cutanées sans aucun doute les plus frappantes pour le clinicien. Ce furent elles les premières étudiées d'ailleurs et longtemps cette affection est restée dans le cadre de la dermatologie. Au lupus pernio de Besnier (1889), s'unissent d'abord les sarcoïdes dermiques de Boeck (1900).

SCHAUMANN, entre 1916 et 1936 fit la synthèse des localisations cutanées, et groupa autour d'elles, toutes les autres déterminations viscérales, ganglionnaires, muqueuses et osseuses. Cependant SCHAUMANN leur donna, du fait de leurs caractéristiques histologiques, une dénomination impropre : lympho-granulomatose bénigne, « terme défectueux », dit PAUTRIER, « car il augmente le nombre des granulomatoses ou des lymphogranulomatoses et rapproche la maladie de SCHAUMANN des granulomatoses vraies, alors qu'elle n'a rien d'une granulomatose, sinon sa généralisation dans l'organisme ».

C'est à la monographie de PAUTRIER, en 1940-1941, que l'on doit une conception d'ensemble de l'affection puisque c'est à ce moment qu'il range le Besnier-Boeck-Schaumann parmi les réticulo-endothélioses. On voit dès lors que l'affection sort du domaine de la spécialité et s'étend au point de devenir une maladie généralisée. Cliniquement, cette affection entre dans le cadre des réticuloses bénignes, sa répartition topographique ubiquitaire et ses manifestations protéiformes ne font qu'extérioriser la réaction du système réticulo-histiocytaire à un agent pathogène encore inconnu.

A. — LOCALISATIONS CUTANEES ET MUQUEUSES

Les localisations cutanées de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN sont fréquentes, malgré leur polymorphisme clinique elles réalisent une atteinte élective du derme ; elles permettent dans la majorité des cas, de rechercher des manifestations viscérales qui sont, en général, cliniquement latentes.

— LES LÉSIONS CUTANÉES TYPIQUES :

On en décrit trois types caractéristiques :

1. - Sarcoïdes à petits nodules

Désignés pendant longtemps par l'Ecole française sous le nom de lupoïdes miliaires, ils surviennent souvent de façon brusque, sans phénomènes généraux. Ce sont des tubercules hémisphériques, de dimensions inégales, allant de la tête d'une épingle à celle d'un grain de plomb. De coloration rosée au début, ils deviennent rapidement livide-brunâtre. KISSMAYER insiste sur cette teinte « perniotique ». Leur surface est lisse, peu parakératosique ; il y a, en général, peu de réaction épidermique.

La vitro-pression est toujours cliniquement difficile à apprécier. On voit un infiltrat lupoïde, jaunâtre, d'où le nom de lupoïde donné par BOECK. C'est un aspect très voisin du lupome sous vitro-pression, mais il est théoriquement moins « sucre d'orge » que celui du lupome vrai, moins translucide.

2. - Sarcoïdes à gros nodules

C'est la variété la plus fréquente ; les éléments sont moins nombreux, mais d'un volume plus important. Ils siègent électivement à la face : sur le nez, le front, les joues.

Ce sont de gros nodules hémisphériques, nettement limités, faisant saillie au-dessus des téguments, leur dimension est celle d'un pois, d'une noisette. De coloration rouge brun, violacée, leur surface est lisse, montrant très peu de réaction épidermique. Leur consistance est intermédiaire entre la dureté du tubercule syphilitique et la mollesse du tubercule tuberculeux.

Les éléments sont infiltrés, indolores ; la vitro-pression révèle l'importance de l'infiltrat jaunâtre, lupoïde, avec quelques télangiectasies. L'angio-lupoïde de BROCQ-PAUTRIER est réalisée par de tels éléments.

3. - Sarcoïdes diffuses en placard, à type de lupus pernio de Besnier-Tennesson

Ils siègent essentiellement :

1) A la face : sur le nez, les joues, le lobule des oreilles. La couleur de la peau est rouge sombre, violette ; les limites de la lésion sont incertaines. Sur les taches, on trouve des télangiectasies. Sur le fond rouge violine, se détachent souvent des tubercules lupoïdes visibles parfois spontanément et mieux encore à la vitro-pression. La palpation des tissus donne une impression d'induration pâteuse, tantôt molle, tantôt dure et profonde, variable d'un point à l'autre.

2) Aux extrémités, les régions sont empâtées, violacées, télangiectasiques. La déformation des phalanges, due tant à l'empâtement cutané qu'aux lésions osseuses sous-jacentes, entraîne la tuméfaction des doigts. Le plus souvent, ce n'est qu'une déformation fusiforme. Plus exceptionnellement, on peut rencontrer des synovites, de faux spinaventosa et même des formes mutilantes. La lésion ressemble beaucoup à l'engelure, mais n'est guère douloureuse.

— Les lésions cutanées atypiques :

Mais à côté des aspects morphologiques caractéristiques évoqués ci-dessus, il en existe de nombreux autres atypiques, qu'il est encore difficile de classer définitivement :

1. La sarcoïde hypodermique de Darier-Roussy, qui entre pour certains dans le cadre de la maladie de Schaumann.

2. La forme lichénoïde de la sarcoïde de Boeck.

3. Les formes annulaires.

4. L'érythrodermie sarcoïdique avec nappes violacées irrégulières, mais nettement limitées, décrites par Schaumann.

5. Sezary, Bolgert et Vernemauze décrivent la forme érythrodermique pure, « un peu cuivrées et non squameuses ».

6. La forme télangectasique et pigmentée a été décrite par Boeck.

7. La forme ulcéreuse reste discutable puisqu'en principe la sarcoïde ne s'ulcère jamais.

8. La tuberculide papuleuse.

— Lésions muqueuses :

Bien que Pautrier déclare n'avoir jamais constaté de lésions muqueuses, elles ne sont pas exceptionnelles.

Pour Sezary, la localisation nasale, pituitaire, est bien caractéristique.

L'atteinte de la conjonctive doit faire rechercher les éléments du syndrome de Heerfordt.

Sur les amygdales, le voile du palais, l'épiglotte, la langue, le larynx, on peut trouver des nodules jaunâtres, fins, disséminés ou groupés, souvent entourés d'un liseré rouge.

— En conclusion, ces manifestations cutanées, protéimorphes, d'évolution torpide, surviennent surtout chez des adultes, sans troubles de l'état général, et posent des problèmes de diagnostic fort délicats (lupus tuberculeux, lupus érythémateux, syphilis, lèpre, les tuberculides papuleuses, la leishmaniose lupoïde). Notons que les lésions sont disgracieuses, mais d'allure bénigne et souvent spontanément curables.

Il est donc nécessaire de continuer l'examen par la recherche d'autres localisations.

B. — LESIONS PULMONAIRES

La sarcoïdose pulmonaire, fréquente localisation de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, est une maladie d'une déses-

pérante chronicité, qui, bien longtemps tolérée à la manière des tuberculoses florides, n'entame que tardivement la fonction respiratoire et l'état général. Classiquement, les signes fonctionnels font totalement défaut ou sont très atténués. La température est bien tolérée et ignorée. Une « fièvre d'infection » est très rare.

Ces déterminations pulmonaires se développent comme toutes les localisations viscérales de la maladie, à tous les âges de la vie, plus spécialement toutefois chez le grand enfant, l'adolescent et surtout l'adulte jeune. Pour établir le diagnostic, les données radiologiques dominent de très loin toutes les autres investigations. Turiaf distingue actuellement trois aspects radio-cliniques fondamentaux : ganglio-médiastinal, pulmonaire, médiastino-pulmonaire, et plus accessoirement des localisations pleurales et bronchiques.

A) - La forme ganglio-médiastinale :

C'est une forme latente qui n'a aucune expression fonctionnelle ou physique, sauf exception, en dépit du développement souvent considérable des hypertrophies ganglionnaires (600 gr. dans un cas de Lietner).

Les adénopathies médiastinales s'inscrivent sur les films sous l'aspect d'énormes masses opaques, dont le bord extérieur, polycyclique, est convexe. Elles siègent dans les hiles et leur voisinage immédiat. Elles sont, dans la plupart des cas, bilatérales et assez fréquemment symétriques.

Ces adénopathies peuvent demeurer isolées, puis disparaître spontanément au bout de plusieurs mois ou années. Elles peuvent aussi préluder au développement de la sarcoïdose pulmonaire proprement dite.

Les observations 5 et 6 répondent à cette forme ganglio-médiastinale.

B) - Les formes pulmonaires :

Elles revêtent trois aspects principaux :

— nodulaires,

— infiltrats en nappes,

— géodiques.

1. - Formes nodulaires

a) *Forme micro-nodulaire ou miliaire* : représentée par un semis de fines granulations disséminées symétriquement dans les champs pulmonaires. Cet aspect rappelle d'assez près l'image de la miliaire tuberculeuse aiguë.

b) *Forme macro-nodulaire* : plus fréquente que la précédente. Elle réalise des nodules plus volumineux, mais de taille inégale, irrégulièrement répartis dans les champs pulmonaires, réalisant des images « en mailles de filet ». Elle peut :

— soit disparaître sans laisser de stigmates radiologiques,

— soit persister indéfiniment,

— soit se transformer en infiltrats, flous et cotonneux ou denses.

2. - Forme à type d'infiltrats en nappe

Elle réalise des plages d'opacité de forme et de disposition très différentes.

Elles sont caractérisées par la présence dans les champs pulmonaires d'opacités à point de départ hilaire et affectent, selon une répartition fréquemment anarchique, des plages de parenchyme plus ou moins étendues, tout en épargnant les apex.

Il peut s'agir d'infiltrats nuageux multiples et diffus, à contours imprécis, ou d'infiltrats denses, de siège, de forme et de

volumes très divers, rappelant tantôt l'aspect d'une broncho-pneumonie tuberculeuse chronique, tantôt celui d'un cancer métastasique, tantôt encore celui d'une pneumoconiose pseudo-tumorale.

A ces images s'associent parfois des opacités pleurales.

A la vérité, le polymorphisme radiographique est considérable, infiltrats nuageux de faible opacité et infiltrats denses peuvent coexister sur le même cliché. On peut les voir aussi associés avec des images nodulaires ou réticulo-nodulaires.

3. - Formes géodiques

Elles réalisent des images de fausses cavernes, de bulles d'emphysème, qui se développent à la faveur des sténoses bronchiques, conséquences de l'infiltration péri-bronchique et endo-bronchique par la sarcoïdose. La vraie cavité reste exceptionnelle. On conçoit aisément dès lors que ces états peuvent s'exprimer sur les clichés par des aspects qui reproduisent d'assez près ceux de la tuberculose ulcéro-caséeuse multi-excavée.

C) - Formes médiastino-pulmonaires :

Elles sont fréquentes et très évocatrices de sarcoïdose, elles associent, habituellement, sur le même cliché, l'image de l'intumescence ganglionnaire médiastinale à celle des nodules ou des infiltrats diffus et flous, marbrés ou réticulés. L'adénopathie précède souvent radiologiquement la détermination parenchymateuse. Elle est, dans bien des cas, la première à disparaître.

D) - Formes pleurales :

Les atteintes pleurales sont moins connues que les autres localisations de la sarcoïdose. Elles ont été signalées depuis longtemps par Schaumann. Cliniquement, elles sont caractérisées tantôt par des frottements pleuraux, tantôt, mais très excep-

tionnellement, par un véritable épanchement uni ou bilatéral, citrin ou sanglant. Il est très difficile, selon LEITNER, de rattacher à la sarcoïdose elle-même plus qu'à l'insuffisance cardiaque ou la surinfection, tout épanchement pleural qui apparaît au cours de la maladie.

E) - DÉTERMINATIONS BRONCHIQUES :

L'infiltration par le tissu granulomateux de la bronche elle-même, mérite davantage que les allusions assez discrètes qui lui ont été jusqu'ici accordées.

TURIAF et MARLAND ont attiré récemment l'attention sur les localisations endo-bronchiques de la sarcoïdose.

Les lésions sont visibles par la bronchoscopie : parfois très accentuées, elles se présentent sous l'aspect d'une prolifération bourgeonnante qui rétrécit considérablement la lumière bronchique.

Dans d'autres cas, elles provoquent une sténose serrée, dure, cicatricielle et définitive. Plus souvent encore, les aspects endoscopiques n'ont rien de particulier.

En faisant une large part aux atteintes ganglio-pulmonaires, broncho-pulmonaires et pleurales, nous trouvons des notions du plus haut intérêt pour la meilleure connaissance des localisations de la Maladie de SCHAUMANN, mais la question du diagnostic différentiel avec la tuberculose n'en reste pas moins souvent fort délicate.

C. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL SARCOIDOSE PULMONAIRE-TUBERCULOSE

1. Les formes ganglio-médiastinales appellent surtout chez l'enfant le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire du médiastin.

2. Les formes pulmonaires peuvent selon l'aspect du témoignage radiologique en imposer soit pour une miliaire ou granulie froide, soit pour un infiltrat tuberculeux post-primaire, soit encore pour une broncho-pneumonie, ou une tuberculose multi-excavée chronique.

3. Les formes médiastino-pulmonaires réalisent un tableau de primo-infection chez l'enfant et chez le noir un tableau de tuberculose ganglionnaire chronique. On note en effet dans la race noire, une grande prédilection de l'atteinte pulmonaire au cours du Besnier-Boeck-Schaumann, d'après les statistiques américaines.

Dans les variétés où l'examen somatique révèle une autre localisation, le diagnostic de Besnier-Boeck-Schaumann peut être émis d'une façon assez sûre. Grande, en effet, est la signification d'un syndrome qui associe par exemple des infiltrats pulmonaires à des éléments sarcoïdiques (observation n° 4) ou à la paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens, ou encore à des adénopathies cervicales, axillaires, épitrochléennes ou encore à un syndrome de sécheresse de la bouche avec ou sans tuméfaction de glandes salivaires.

Dans les variétés strictement pulmonaires, où l'association d'autres localisations sarcoïdiques fait défaut, deux données acquièrent alors une grande valeur d'orientation :

— *L'anergie tuberculinique relative* dans 60 à 80 % des sarcoïdoses dûment identifiées. Cependant, dans d'autres maladies pulmonaires (Hodgkin, histoplasmose, coccidioïdomycose) et même dans certaines tuberculoses ces épreuves sont négatives, ce qui amoindrit singulièrement cette donnée et ne peut suffire à entraîner une certitude de diagnostic dans un sens ou dans l'autre. Nous y reviendrons tout à l'heure.

— *L'absence de bacilles de Koch* dans les expectorations a un intérêt fondamental. Multiplication des examens divers, cul-

tures et inoculations au cobaye sont indispensables pour incriminer ou innocenter le bacille de Koch. La difficulté est accrue s'il y a eu une cure d'antibiotique hâtive. Ces traitements peuvent stériliser passagèrement d'authentiques lésions dues au bacille de Koch sans entraîner pour autant leur complet effacement radiologique.

— L'étude du sang est d'un très mauvais secours.

— *La réaction de* KWEIM : Intra-dermo-réaction de broyat de ganglion sarcoïdique est de pratique incommode et n'offre pas, en outre, les garanties de spécificité qui caractérisent les bonnes épreuves.

Ce sujet sera traité plus en détails dans le paragraphe suivant : L'allergie dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

— En conclusion : Aucune maladie des voies respiratoires profondes ne ressemble autant à la tuberculose pulmonaire que la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann. Stigmates radiologiques, témoignages histologiques (nous les verrons tout à l'heure), évolution torpide dans un climat de subinflammation prolongée, contribuent à conférer aux deux états morbides une allure d'étroite parenté que renforce parfois encore le développement sur une sarcoïdose authentiquement pure ou à sa suite d'une tuberculose ouverte dûment contrôlée. La difficulté du diagnostic clinique, et la discrimination histo-pathologique entre ces deux affections, semble trouver un prolongement naturel dans l'âpreté des controverses qui opposent les partisans de l'origine tuberculeuse de la sarcoïdose, faute de preuves convainquantes.

D. — LESIONS GANGLIONNAIRES ET PARALYMPHOIDES

Elles sont fréquemment observées, et sont l'un des témoins de l'atteinte sarcoïdique du tissu mésenchymateux hémopoïéti-

que. Ainsi, ganglions médiastinaux, axillaires, épitrochléens, inguino-cruraux, peuvent être augmentés de volume, durs, mobiles et indolores ; leur répartition est sans rapport avec la topographie de l'atteinte cutanée. On ne trouve jamais de suppuration ni de caséification.

Le tissu digestif n'est pas épargné dans ses formations lymphoïdes et l'on peut voir des atteintes amygdaliennes par exemple.

La pulpe blanche de la rate présente des localisations souvent latentes mais parfois décelées par une splénomégalie ou un syndrome de Banti, d'ailleurs très rarement associés à des manifestations ganglionnaires.

E. — LES ATTEINTES GLANDULAIRES

Elles réalisent par leur association deux syndromes intéressants :

L'atteinte lacrymale et salivaire, le syndrome de Mickulicz.

Le syndrome de Heerfordt, qui a fait l'objet d'une mise au point très complète par Apithy, en mars 1955, dans un travail de thèse, est caractérisé par :

1. Une hypertrophie parotidienne bilatérale, dure et indolente, transitoire, pouvant durer de trois semaines à plusieurs mois.

2. Des manifestations oculaires, dont la plus fréquente est une irido-cyclite bilatérale et grave. Ces lésions sont très proches des lésions tuberculeuses.

3. Des lésions cutanées du type « sarcoïde ».

4. Une fièvre légère variant entre 37°5 et 38° accompagnant des signes généraux et fonctionnels discrets.

5. Des lésions nerveuses : atteinte des nerfs crâniens et surtout du facial ou des nerfs périphériques à type de polynévrite.

6. Des symptômes associés :

— Hypertrophies glandulaires diverses,

— Adénopathies,

— Lésions pulmonaires.

7. Une évolution capricieuse : l'affection pouvant débuter soit par une irido-cyclite, soit par une parotidite, soit par une atteinte nerveuse.

8. Une histologie semblable à celle de la maladie de Besnier-Boeck dans ses localisations cutanées et ganglionnaires.

Cependant, cette formule classique peut être profondément modifiée. De très nombreuses observations ont publié des formes mono-symptomatiques, parotidiennes isolées, apparues longtemps avant l'atteinte oculaire, ou précédant un Besnier-Boeck-Schaumann typique. Cette forme isolée peut donner lieu à de nombreuses hésitations et à des erreurs de diagnostic fort graves et sa possibilité doit inciter le médecin à penser à la Maladie de Schaumann devant toute hypertrophie parotidienne (Observation n° 1).

F. — LESIONS OSSEUSES ET ARTICULAIRES

Les localisations médullaires sont souvent discrètes, mais parfois patentes. Elles simulent le spinaventosa, peuvent réaliser un aspect radiologique d'ostéite kystique avec image d'ostéolyse de formes variables, parfois même évidement total de la phalange. On peut voir d'une façon assez exceptionnelle des ostéo-arthropathies mutilantes simulant le panaris de Morvan, la syringomyélie ou la lèpre.

Besnier et Tennesson ont vu un véritable syndrome rhumatismal à type de polyarthrite, semblable à la maladie de Bouillaud, mais salicylo-résistant avec guérison, sans aucune séquelle clinique et radiologique.

G. — LES LOCALISATIONS NERVEUSES

Elles demeurèrent longtemps méconnues. D'une manière générale, elles sont graves.

Les localisations centrales sont très rares. Le service du Professeur Delmas-Marsalet a publié l'an dernier une observation de méningo-encéphalite. En 1951, Schaumann souligne la quasi identité des lésions neuro-méningées de la Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et celles de la tuberculose méningée stabilisée par la streptomycine. Le plus souvent, la forme centrale est associée à une paralysie faciale périphérique ou des polynévrites à distance assez significatives.

On retrouve également des encéphalites chroniques, des formes avec atteintes diencéphalo-hypophysaires, des formes avec atteinte méningée pure, particulièrement rares d'ailleurs.

H. — LOCALISATIONS VISCERALES ASSOCIEES

Elles sont théoriquement toutes possibles, mais de grande latence clinique. Leur découverte semble plutôt affaire d'anatomo-pathologiste que de clinicien : lésions des espaces de Kirnan du foie, lésions rénales, pancréatiques, lésions nodulaires du myocarde et des autres muscles.

I. — CONCLUSION

Avec les localisations possibles de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, nous venons de faire le tour rapide d'une

grande partie de la pathologie. Aussi quelle doit être la perplexité du médecin découvrant l'un de ces signes chez son malade...

Nous avons vu en passant les renseignements que pouvaient nous fournir la radiographie, mais il faut bien nous pénétrer du fait que c'est la biopsie qui est l'élément capital du diagnostic.

II. — ASPECT HISTOLOGIQUE DE LA MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

— La lésion histologique constante et univoque demeure l'existence de noyaux de cellules épithélioïdes en nappes ou en coulées denses sans nécrose.

Cazal a fait du Besnier-Boeck-Schaumann le type de la réticulose épithélioïde. Cette histologie très particulière est toujours identique, non seulement d'un cas à l'autre, mais dans les différents organes lésés : Boeck disait qu'un seul coup d'œil au microscope suffisait à en faire le diagnostic : « C'est un infiltrat formé par des nappes ou des boyaux de cellules épithélioïdes avec, à la périphérie, quelques lymphocytes. Tout autre type cellulaire fait défaut et il y a toujours une grosse prédominance des éléments épithélioïdes ; la constatation de rares cellules géantes est absolument exceptionnelle. Ces nappes ou ces nodules d'infiltrats sont bien limités et siègent en plein tissu sain, sans qu'il y ait de transition entre les cellules épithélioïdes et le collagène normal. Ils siègent pour les lésions cutanées dans

le derme, à peu près uniquement, et ni l'hypoderme, ni l'épiderme ne sont atteints. Dans les ganglions, dans la parotide, dans le tissu pulmonaire, ils siègent en plein parenchyme, en plein tissu normal ».

De plus, absence de bacilles de Koch, de caséification ; c'est donc une lésion tuberculoïde spéciale, par l'absence de nécrose.

Brun, Perrin, puis Turiaf ont attiré récemment l'attention sur la sarcoïdose bronchique et endobronchique. En effet, si la détermination sarcoïdique superficielle fait défaut, le recours à la biopsie bronchique sous contrôle bronchoscopique est susceptible de fournir l'information recherchée : à la bronchoscopie les lésions sont parfois très accentuées : aspect de prolifération bourgeonnante ou sténose serrée, dense, cicatricielle. Plus souvent les aspects endoscopiques affectent l'image d'une très banale inflammation de la muqueuse.

Fait remarquable, la biopsie de la muqueuse, exécutée sur une zone apparemment peu altérée, objective dans le chorion l'infiltration sarcoïdosique typique dans laquelle ne figurent pas toujours de cellules géantes. Cette constatation démontre que le processus granulomateux intéresse la totalité de la paroi bronchique et non la péribronche uniquement. Il y a donc là un procédé qui, rationnellement interprété en confrontation avec les données de la clinique et des autres examens de laboratoire, est de nature à aider efficacement à résoudre bien des diagnostics difficiles.

Dans les ganglions, la rate, le foie, l'œil, ou le système nerveux, ce tissu épithélioïde est retrouvé sous forme de nodules sarcoïdiques ou d'infiltrats diffus épithélioïdes.

— Microscopiquement, les nodules sont constitués par :

— des cellules épithélioïdes nombreuses : donnant un aspect clair au follicule.

— des cellules géantes rares (parfois absentes),

— des tissus de soutien fibreux et riches en collagène.

Ces nodules sont avasculaires.

Les infiltrats sont constitués par :

— des cellules épihélioïdes surtout et des cellules rondes,

— des cellules géantes, occasionnellement,

— un tissu de soutien comparable à celui des nodules.

Mais il faut noter que ces infiltrations granulomateuses sont centrées par les vaisseaux. Ce sont des amas cellulaires lymphangitiques ou périvasculaires, qui respectent cependant la structure intime des vaisseaux ; on ne signale, en effet, ni périartérite, ni endartérite.

Enfin, certains éléments peuvent présenter une certaine tendance vers la sclérose. C'est là, en effet, le processus de vieillissement des lésions. La découverte des nodules sclérosés à des degrés divers, accompagnant des éléments plus jeunes, permet de suivre anatomiquement la marche de l'affection dans le système nerveux.

— Diagnostic histologique différentiel :

1. - La tuberculose : « La majorité des tuberculoses épithélioïdes ganglionnaires classiques, seraient en fait des sarcoïdes », dit Hewit.

L'absence de nécrose centrale reste l'argument histologique le plus sérieux.

2. - La lèpre tuberculoïde : présente des nodules de structure histologique à peu près identique à celle du Besnier-Boeck-Schaumann : nodules épithélioïdes bordés de lymphocytes et séparés par un collagène à peu près normal. Pas de nécrose. Comme la lésion histologique tuberculoïde ne contient pas de bacilles de Hansen, l'identité microscopique peut être absolue. Seule la prédominance des lésions autour des pelotons sudori-

pares peut être un argument en faveur de la lèpre tuberculoïde. Cependant, ces nuances sont minimes et l'histologie ne peut seule trancher le débat.

3. - Les leishmanioses.

Si, opposée à l'ubiquité topographique, l'étude histologique présente une unicité d'aspect assez remarquable, il faut pourtant admettre l'existence de quelques variantes : parfois les limites de l'infiltration ne sont pas nettes, certains foyers sont surtout giganto-cellulaires, d'autres très riches en lymphocytes mêlés aux cellules épihélioïdes. Parfois, on aperçoit un petit foyer de nécrose centrale fibrinoïde (PAUTRIER), ou graisseuse (KYRL-FABRE) mais non caséeuse. SEZARY, analysant les causes de ces infractions à la règle pense qu'une même lésion histologique peut se traduire par des lésions cutanées cliniquement différentes, ce qu'expliquent la densité variable des infiltrats, leur nature, leur siège, leur étendue, leur tendance évolutive.

La cellule épithélioïde ne serait qu'un stade évolutif résultant de la transformation d'une cellule lymphocytoïde, elle-même de provenance histiocytaire. Ceci est discuté, car certains auteurs ont constaté par des biopsies très précoces l'image caractéristique de l'infiltration épithélioïde adulte.

— *Conclusion :* Biopsie cutanée, ganglionnaire et bronchique ont une valeur certaine, mais relative, et doivent être interprétées à la lumière des autres renseignements tirés des examens clinique, radiologique, bactériologique et des épreuves d'allergie.

C'est donc sur la réunion d'un ensemble de faits que le médecin confrontera au lit du malade et non sur une information isolée qu'il fera reposer la sécurité du diagnostic des formes solitaires de la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann.

III. — ASPECT ETIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

La recherche des causes premières de cette maladie a fait couler beaucoup d'encre, mais n'a encore abouti à aucune sanction pratique. Le problème pourtant mérite intérêt. Cependant, le visage changeant de l'affection ne favorise pas la mise en évidence du primum movens.

Théorie lépreuse

L'origine hansénienne de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est défendue principalement par les auteurs brésiliens, avec RABELLO Junior notamment. Voici leurs arguments :

— Argument clinique : Les aspects des lésions cutanées, muqueuses, ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses, sont parfois très proches dans les deux affections. Disons que ces aspects sont ceux d'une atteinte réticulo-histiocytaire.

— Argument histologique : L'histologie, comme le constate PAUTRIER, peut être d'une identité absolue. « Le Besnier-Boeck-Schaumann serait la plus proche des réticulites nodulaires, et parmi elles, non pas tant de la tuberculose que de la lèpre tuberculoïde folliculaire », dit CAZAL. Les lésions lépreuses vont souvent de l'infiltrat discret au gros nodule et au large boyau de cellules épithélioïdes, disposition superposable à celle du Besnier-Boeck-Schaumann. Aux arguments histologiques les plus troublants, PAUTRIER répond : « Si la ressemblance est frappante, il n'en reste pas moins que ces deux affections n'ont probablement rien à voir entre elles. De même que de la présence des cellules de LANGHANS on ne peut conclure à une nature tuberculeuse, de même une origine lépreuse pour le Besnier-Boeck-Schaumann ne peut être basée sur l'analogie des lésions ».

— Argument immunologique : RABELLO insiste sur la cutianergie à la tuberculine dans la lèpre, ainsi que sur la réaction de MITSUDA, fréquemment positive, dans son pays, dans le Besnier-Boeck-Schaumann. D'autre part, LEVANDOWSKY croit que la réaction tuberculoïde est produite par l'autolyse du bacille de Hansen, sous l'influence des anticorps, traduisant ainsi un état d'immunisation spécifique de l'organisme. Nous verrons tout à l'heure ce qu'il faut en penser.

— Argument thérapeutique : Le succès de certaines préparations antilépreuses dans le Besnier-Boeck-Schaumann ne peut être nié.

Tout cela peut donner à réfléchir en pays d'endémie lépreuse ; le seul fait que la maladie de SCHAUMANN se voie dans d'autres régions et cela seul, comme dit très justement PAUTRIER, suffit à ruiner l'hypothèse d'une étiologie hansénienne de la sarcoïdose. On ne pourrait faire une place au bacille de Hansen que si l'on considère la maladie de SCHAUMANN comme un syndrome poly-étiologique.

Théorie tuberculeuse

La nature tuberculeuse de la sarcoïdose compte un grand nombre d'adeptes et non les moindres. SCHAUMANN estime qu'elle appartient au groupe des para-tuberculoses, BURNAND à celui des tuberculoses atypiques, BERGMANN admet qu'elle est une variété de tuberculose atténuée, VAN RIJSSEL suppose qu'elle représente un état allergique vis-à-vis du bacille de Koch.

Ces auteurs tirent argument :

— de la grande ressemblance clinique et radiologique des deux affections. Nous ne reviendrons pas sur l'analogie des lésions cutanées et pulmonaires. Elles sont plus une ressemblance qu'une identité.

— des associations cliniques. Les rapports de précession sont rares, les antécédents de tuberculose seraient exceptionnels dans la sarcoïdose. La coexistence des deux affections serait également peu fréquente ; il s'agirait alors de tuberculoses peu évolutives semblant témoigner d'un antagonisme relatif sarcoïdose-tuberculose évolutive. D'autres auteurs prétendent que la tuberculose se présenterait sur le mode d'une surinfection au cours de la sarcoïdose, et serait annoncée par la positivation de la cui-réaction à la tuberculine.

En réalité, chez beaucoup de sujets atteints de sarcoïdose pulmonaire, l'examen radiologique et l'autopsie ont révélé souvent des vestiges cicatriciels de primo-infection tuberculeuse.

Ferrari a pu suivre, chez deux sujets sur cinq atteints de tuberculose évidente, le passage de lésions tuberculeuses à des lésions vraies de sarcoïdose. L'auteur suppose une transformation progressive en une tuberculose atténuée synonyme de Besnier-Boeck-Schaumann. C'est aussi l'opinion de Burnand. L'observation n° 6 que nous avons présentée a été considérée comme la précession de lésions tuberculeuses et peut-être sa transformation en une lympho-granulomatose bénigne.

— de l'alternance sarcoïdose-tuberculose. C'est là un fait bien connu : la tuberculose se greffe fréquemment sur la sarcoïdose, « constituant une menace redoutable sur le pronostic de cette dernière affection », dit Turiaf.

Les associations ou les successions des deux maladies sont cependant très rares. Turiaf trouve un cas de succession dans les 17 de sa statistique. « Il peut fort bien s'agir de simple coïncidence, et non de rapport de causalité ».

— des arguments allergiques. Ils sont sujet à de grandes controverses, car il est, en effet, très difficile d'en user sans idée préconçue.

L'anergie tuberculinique « relative », trouvée dans deux tiers des cas, sert de base aux partisans de la théorie tuberculeuse.

Cette anergie est différente de celle du sujet neuf (anallergie) et de celle des cachectiques (anergie négative). Elle concerne les seuls antigènes tuberculiniques et, sans doute, aussi les paratuberculiniques et serait associée à un état d'hyper-immunité contre la tuberculose. On a voulu expliquer cette anergie cutanée par la neutralisation de l'antigène tuberculinique dans le sang, au contact d'anticorps neutralisants (anergie positive). Plusieurs auteurs auraient trouvé ces anticorps neutralisants ou anticutines dans le sérum de malades atteints de sarcoïdose. Leur existence reste pourtant très discutée.

L'application du B.C.G. aux malades atteints de sarcoïdose montre le caractère empêchant de cette affection sur la sensibilité cutanée à la tuberculine. Elle ne prouve pas non plus que le Besnier-Boeck-Schaumann soit une forme anergique de tuberculose.

L'hypothèse la plus récente, basée sur des faits immunologiques, est celle qu'ont inspirée les travaux d'ANDERSON et SABIN (1927) sur la dissociation des fractions antigéniques du bacille de Koch. Ces auteurs distinguent 8 fractions lipoïdiques, parmi lesquelles les trois plus riches en acide phtioïque provoquent une réaction purement épithélioïde, se développant sans allergie : ce qui constitue un double caractère de la sarcoïdose. Il faudrait donc admettre que le bacille de Koch causal possède un patrimoine antigénique spécialement riche en acide phtioïque, ce qui n'est pas vérifié.

En définitive, l'anergie tuberculinique apparaît comme une des données les plus contradictoires à verser au crédit de la conception tuberculeuse.

— des aspects histologiques : la réaction folliculo-épithélioïde caractéristique de la sarcoïdose ne possède, on l'a déjà vu, guère de spécificité. Cependant, l'absence de nécrose et de caséification centrale témoigneraient en faveur d'une évolution avortée, d'une forme spéciale de tuberculose. SCHAUMANN

met en cause une souche atténuée de bacille de Koch ou le bacille bovin. Cependant, le caractère de virulence du bacille a paru nécessaire à la réussite des sarcoïdoses expérimentales...

On peut encore interpréter la réaction épithélioïde de la sarcoïdose, comme due à une résistance particulière du terrain. La majorité des auteurs semble admettre l'existence de constitutions spéciales douées d'une réactivité originale de leur système réticulo-histiocytaire. Certaines observations de sarcoïdoses développées chez des frères et sœurs, ainsi que chez des individus de même lignée raciale (race nordique, race noire) seraient en faveur de l'existence d'un tel facteur génétique.

Cette explication séduit l'esprit, car elle éclaire le mode de formation des sarcoïdes épithélioïdes, non seulement par le bacille de Koch, mais encore par d'autres bacilles (paratuberculeux, Hansen...) et par des corps étrangers parasitaires ou toxiques (travaux de GOUGEROT et des auteurs belges). La substance injectée, formatrice de sarcoïde, doit se trouver sous la forme de composé à grosses particules. Cette hypothèse ébranle sérieusement la théorie étiologique spécifiquement tuberculeuse du Besnier-Boeck-Schaumann.

— de la bactériologie : ces arguments paraissent capitaux... En fait, ils sont très discutables. KYRLE le premier aurait découvert des bacilles morts dans des lésions sarcoïdiques en cours de formation, chez un malade dont le sang tuberculisa le cobaye. L'auteur conclut de cela à la possibilité d'une étiologie tuberculeuse. Mais on peut se demander pourquoi et comment l'organisme pourrait ainsi bloquer la dissémination sanguine des bacilles. De plus, l'injection d'antigènes préparés à partir de bacilles de Koch morts, aurait provoqué chez certains sujets une réponse du type KWEIM.

D'autre part, HAUDUROY nous décrit récemment, un certain nombre de souches de myco-bactéries, agents d'infection humaine, qui ne se développent pas dans les milieux de culture du bacille de Koch commun, et ne tuent pas le cobaye.

Pautrier, et de nombreux auteurs avec lui, nous disent n'avoir jamais retrouvé le bacille de Koch.

— de la thérapeutique : elle est plutôt en défaveur d'une parenté avec la tuberculose. L'antibiotique antituberculeux par excellence, la streptomycine, n'aurait guère d'action dans la sarcoïdose. Par contre, l'hormone cortico-surrénale a donné de magnifiques résultats dans les formes ganglio-pulmonaires et oculaires de Besnier-Boeck-Schaumann. Elle agirait avec électivité sur la réaction épithélioïde du système réticulo-histiocytaire. Sans modifier la nature fondamentale de la maladie, elle diminue le processus inflammatoire, et s'oppose à la formation du tissu fibreux.

— En résumé, nos moyens d'exploration et nos connaissances actuelles ne nous permettent pas la discrimination des deux affections. Ainsi, les granulies froides abactériennes réalisent un aspect absolument identique au Besnier-Boeck-Schaumann, et les erreurs de diagnostic restent très fréquentes. Un malade atteint de granulie tuberculeuse aiguë, stabilisant ses lésions à l'aide des antibiotiques ne pourrait-il pas évoluer sans transition vers la lympho-granulomatose bénigne, principalement localisée là où se développait la tuberculose initiale.

En conclusion, insistons avec Pautrier sur l'allure vraiment insolite d'une tuberculose qui envahirait le tissu nerveux et guérirait parfois d'une façon paradoxalement rapide, qui d'autre part, conserverait cette forme inactive et bénigne, même dans l'enfance, pourtant si désarmée devant le bacille de Koch.

Aussi les présomptions sont-elles, croyons-nous, en faveur d'une étiologie non tuberculeuse.

Théorie de la maladie spécifique

Loefgren et Lundback ont isolé sur embryon de poulet un virus proche du virus ourlien. Ceci n'a pas été confirmé.

C'est plutôt des insuffisances de la théorie tuberculeuse que naquit cette idée de maladie autonome. La réaction de KWEIM est-elle un argument en faveur de cette théorie ? TURIAF dit : « La réaction de KWEIM ne serait guère positive en dehors de la sarcoïdose ». Les travaux de NELSON semblent montrer le peu de spécificité de la réaction, mais ils révèlent un aspect allergique assez particulier du Besnier-Boeck-Schaumann, une faculté de réaction épithélioïde tout de même originale.

Les arguments sur lesquels prétend se fonder cette théorie ne reposent sur aucune preuve formelle.

Théorie du syndrome poly-étiologique

Tuberculose, lèpre, syphilis, virus inconnu seraient les excitants aspécifiques d'une réponse caractéristique ?

Conclusion

Il faut se disposer à l'heure actuelle à considérer la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, comme un syndrome autonome, résultant d'une réaction du tissu réticulo-endothélial à une agression toxi-infectieuse peut-être non spécifique, peut-être spécifique.

IV. — ASPECT ALLERGIQUE DE LA MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

1. - Anergie tuberculinique

— SCHAUMANN et l'Ecole scandinave, dont la généralité des auteurs a confirmé les remarques, insistent sur l'anergie tuberculinique relative qui escorte la maladie ; la réaction est habituellement négative et l'intra-dermo-réaction ne devient, le plus souvent, positive qu'à concentration forte.

Schaumann voit un caractère fondamental dans la faible réactivité à la tuberculine et refuse de poser le diagnostic lorsqu'il manque. Mais les auteurs ne sont pas tout à fait d'accord :

— Kissmeyer trouve 40 % de cuti-réactions positives sur 82 observations recueillies dans la littérature.

— Sur 87 autres, Pautrier dénombre 30 réactions positives contre 57 négatives.

— Lombolt trouve, sur 49 cas, la cuti-réaction négative dans 36, très faible dans 3, faible dans 9, et normale dans un cas seulement.

— Pautrier fait alors remarquer que les statistiques scandinaves concernent des pays où la morbidité tuberculeuse étant faible, l'allergie tuberculinique est moins répandue et plus tardive qu'en d'autres régions.

Un fait incontestable demeure : l'anergie tuberculinique relative est trouvée dans 2/3 des cas environ de Besnier-Boeck-Schaumann (entre 60 et 80 %). Or, il est curieux que sur nos 6 cas, 4 soient franchement positifs, 1 franchement négatif et 1 « intermédiaire ». Et pourtant nos observations sont celles de sujets « tout-venant ».

L'objection première sera donc :

« Vos cas ne sont pas d'authentiques Besnier-Boeck-Schaumann... » Nous croyons avoir suffisamment montré les hésitations qui ont précédé le diagnostic et les garanties, dans la mesure où cela peut se faire en pathologie, qui l'ont entouré. Or, le seul cas pour lequel on ait hésité à porter le diagnostic d'une façon définitive n'est-il justement pas celui dont l'anergie tuberculinique est particulièrement nette !

Peut-être l'explication la plus simple nous sera-t-elle apportée par la « loi des séries » qui reconnaît une certaine périodicité dans l'apparition des phénomènes rares. Nous ne pouvons tirer aucune conclusion de pourcentage du fait du très petit nombre de sujets que nous avons examiné. Les auteurs les plus catégoriques, à part Schaumann, reconnaissent tout de même une

allergie à la tuberculine, allant de l'hypoallergie à la réaction normale, avec de nombreuses fluctuations d'ailleurs, dans 25 cas sur cent de Besnier-Boeck-Schaumann authentiques.

D'autre part, il est frappant que cette anergie relative se retrouve dans d'autres réticulopathies telles que la maladie de Hodgkin ou la maladie de Kaposi. Cela peut porter à penser qu'elle serait liée davantage à un mode de réaction du système réticulo-histiocytaire qu'à une étiologie précise.

Par opposition avec l'anallergie du non infecté et l'anergie négative des états anergisants, l'anergie de la maladie de SCHAUMANN coïncide avec une certaine résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse dont témoignent la rareté et la bénignité de la tuberculose au cours de la maladie de SCHAUMANN et surtout les alternances entre maladie de SCHAUMANN et tuberculose évolutive.

Et surtout, si vraiment l'anergie de la maladie de SCHAUMANN est comparable à l'anergie positive que réalise l'imprégnation prolongée par les antigènes tuberculeux et qu'accompagne une multiplication des anticorps dans le sang, on doit pouvoir dans la maladie de SCHAUMANN, mettre en évidence cette multiplication des anticorps neutralisants, c'est-à-dire la présence d'anticutines dans le sérum, ce qui manque souvent dans la maladie de SCHAUMANN.

Voici encore deux faits intéressants : la guérison spontanée de l'affection, de même que la survenue d'une tuberculose de surinfection sont souvent annoncées per la positivation de la cuti-réaction.

2) Sensibilité à la lépromine

Cette question doit être éclairée par un aperçu d'un très grand intérêt général, sur les rapports immunologiques de la lèpre et de la tuberculose. Après quoi nous reviendrons à nos observations.

A) — L'ALLERGIE CROISEE ENTRE LEPRE ET TUBERCULOSE

1) *Analogies entre bacille tuberculeux et bacille lépreux*

Les descriptions classiques morphologiques, à quelques détails près, comme la forme des extrémités, du bacille de Hansen sont comparables à celles du bacille de Koch. Tous les deux sont entourés d'une couche graisseuse qui jouerait un rôle de barrière aux agents thérapeutiques. Ils se colorent également par les méthodes de GRAM et de ZIEHL, cette coloration ne disparait pas sous l'action des acides forts, dilués. Du fait d'une certaine communauté biochimique de leurs constituants (travaux de A. BASSET et M^lle^ CHOUCROUN notamment), une parenté « anatomique » et fonctionnelle antigénique peut être pressentie, nous semble-t-il. Cette impression semble comfirmée par ce qui suit.

Le bacille de HANSEN ne secrète pas une toxine aussi active que celle du bacille tuberculeux. Mais cette différence de toxicité est toute relative, car les toxines du bacille de Koch sont en réalité très peu actives en comparaison de la toxine diphtérique par exemple.

Nous n'insisterons pas sur la similitude des lésions anatomopathologiques créées par les deux bacilles, surtout nette entre lèpre tuberculoïde et follicule tuberculeux.

2) *Analogies de contagion et d'évolution des deux affections.*

La maladie de Hansen semble moins contagieuse que la tuberculose et l'évolution générale en est habituellement moins rapide. Cependant, il s'agit dans les deux cas d'une invasion lente : l'évolution le plus souvent chronique se compte par années. Si l'on essaie de dégager les conditions dans lesquelles la contagion se produit, on constate que le bacille de Koch a une grande facilité de diffusion en rapport avec la dispersion formidable des bacilles à la suite des expectorations des tuberculeux pulmonaires, tandis que la lèpre provoque un danger

de contagion moins intense, du fait que les produits des ulcérations de la maladie ont moins tendance à se répandre et que les phénomènes de rhinite passagère ne provoquent qu'un faible jetage (cependant très riche en bacilles). La différence de degré de contagion entre les deux maladies s'explique aussi par la sensibilité différente des deux bacilles à la température et aux conditions extérieures, le bacille de Koch étant plus résistant que le bacille de Hansen.

Le rôle du terrain comme dans la tuberculose, paraît bien conditionner le développement de la maladie et expliquer pourquoi tel individu est plus réceptif alors que tel autre est résistant. Les déficiences et les carences rendent l'organisme plus sensible : le sujet présentant un mauvais état général est une proie facile pour le bacille de Hansen comme pour le bacille de Koch. Une hygiène générale et individuelle défectueuse peuvent expliquer une plus grande réceptivité.

L'évolution habituellement plus rapide de la tuberculose s'explique non seulement par la secrétion d'une toxine relativement active mais aussi parce que l'atteinte plus élective des organes vitaux par le bacille de Koch met rapidement la vie en danger ; ce n'est pas le cas de la lèpre qui s'attaque surtout à la peau et aux nerfs.

Malgré ces quelques différences, il semble donc qu'il y ait une grande analogie dans l'évolution de ces deux affections chroniques. A l'exemple de RANKE et de DUFOURT qui, par l'étude du cycle ont bouleversé la vieille classification clinique de la tuberculose établie par BARD, peut-être pourra-t-on un jour dégager pour la lèpre un cycle évolutif. Certains auteurs (CHAUSSINAND) parlent déjà de chancre d'inoculation lépreuse et de lésions primaires. Quant à la forme tuberculoïde, on peut remarquer que si sa forme histologique se rapproche de la forme tertiaire de la tuberculose, son allergie d'une part et surtout son absence de bacilles peuvent faire penser à la période secondaire de la tuberculose dans la-

quelle l'allergie est intense et le bacille de Koch rarement mis en évidence. La forme lépromateuse peut être comparée à la tuberculose pulmonaire de la période terminale, par l'abondance des bacilles et par l'absence d'allergie. Mais tandis que le tuberculeux pulmonaire meurt, non pas de toxi-infection mais d'anoxémie parce qu'il n'a plus de poumons, le lépreux peut encore vivre de nombreuses années, aucun organe essentiel n'étant touché.

Cette parenté entre les deux affections a amené de nombreux auteurs à appliquer aux deux maladies causées par ces bacilles, les mêmes thérapeutiques. C'est ainsi que l'on a pu traiter des tuberculeux par des produits ayant donné de bons résultats dans la lèpre, tels que l'huile de Chaulmoogra et les sulfones. D'autre part, la streptomycine, le P.A.S. et l'isoniazide ont été essayé chez les lépreux avec parfois un certain succès.

3) *Analogies dans les réactions sérologiques.*

Peut-on poursuivre la comparaison entre la lèpre et la tuberculose au point de vue sérologique ?

Les méthodes de déviation du complément et d'hémagglutination, avec comme antigène du bacille tuberculeux, ont été utilisées pour le diagnostic de la maladie de Hansen. Ainsi, l'emploi d'antigènes utilisés pour le séro-diagnostic de la tuberculose donnerait d'après Cr. Peireira une réaction positive avec tous les sérums de lèpre cutanée et avec 80 % des sérums de lèpre nerveuse ; l'antigène de Hollande qui est une émulsion de 40.000.000 de bacilles de Koch vivants, des souches d'Arloing et Courmont, par cm3, a donné, d'après J. Mauze et M^lle^ E. Pilin, 86,8 % de séro-agglutinations positives chez les lépreux cliniquement indemnes de tuberculose.

En 1950, Ch. Gernez-Rieux et A. Tacquet, à Lille, et R. Sohier, à Lyon, ont montré, en y apportant des simplifications notables, l'intérêt du diagnostic sérologique de la tuberculose

par les réactions de MIDDLEBROOK et DUBOS. Ces réactions ont pour principe l'agglutination par les anti-sérums correspondants d'hématies sensibilisées par un antigène : en l'espèce un extrait aqueux de corps bacillaires. Ch. GERNEZ-RIEUX, E. MONTESTRUC et A. TACQUET ont, par la suite, eu l'idée d'appliquer cette méthode au diagnostic de la lèpre par l'utilisation d'extrait aqueux de Mycobactérium Tuberculosis ou de tuberculines, et ont montré l'existence de ces réactions positives au taux de 1/64e au cours de la lèpre. En 1953, A. BASSET et ses collaborateurs confirment ces résultats et obtiennent des réactions positives à des taux atteignant 1/512e chez de grands lépromateux. Ces chiffres sont beaucoup plus élevés que ceux obtenus par les auteurs précédents.

Des travaux français, espagnols et italiens ont montré que réaction de Mitsuda et taux d'hémagglutination et d'hémolyse varient toujours en sens inverse.

Ces faits prouvent donc l'existence de relations antigéniques entre le Mycobactérium Tuberculosis et le Mycobactérium Leprae.

4) *L'allergie dans la lèpre et la tuberculose.*

Pour la lèpre, comme pour la tuberculose, on a parlé d'une immunité de race et d'une immunité transmise des parents aux enfants. En réalité pour les deux affections, il faut parler de prémunition plutôt que d'immunité. ROGER et MUIR ont montré que des infections lépreuses latentes confèrent comme pour la tuberculose un certain degré de résistance au bacille de Hansen : la réceptivité plus grande des enfants, la résistance relative de l'adulte et la rareté des infections entre conjoints existent dans les deux affections. Une certaine résistance semble donc acquise à la suite d'une primo-infection bacillaire. L'existence de bacilles de Hansen dans l'organisme peut être à l'origine d'une allergie, comparable à celle qui est provoquée par le bacille de Koch. C'est une allergie que l'on s'efforce de mettre en évidence par le test de MITSUDA à la lépromine en injection intra-dermique.

5) *Le problème de l'allergie croisée dans la lèpre et la tuberculose*

L'analogie entre les bacilles de Koch et de Hansen et entre l'évolution de la tuberculose et de la lèpre incitent à étudier s'il n'existe pas une allergie croisée entre ces deux affections.

La régression de la lèpre, en Europe, peut s'expliquer par l'isolement des lépreux que l'on s'effoçait de pratiquer couramment au Moyen Age et jusqu'au siècle dernier, en particulier, en Norvège. Cependant, CHAUSSINAND cite des exemples de disparition de lèpre sans internement, entre autre, chez les descendants des 160 lépreux norvégiens émigrés en Amérique du Nord. Il attribue à l'extension de la tuberculose la régression de la maladie de Hansen, ceci par un antagonisme des deux affections. En 1925, ROGERS pensait déjà à la possibilité d'une prémunition contre la lèpre par une atteinte tuberculeuse. Il semble que le bacille de Koch, plus virulent que le bacille de Hansen, en prenant une extension plus rapide et plus grande dans toutes les régions, soit responsable de la régressiion de la lèpre en Europe. Une première atteinte tuberculeuse, même atténuée prémunirait donc contre la lèpre ou tout au moins rendrait le sujet plus réfractaire que l'individu normal.

On conçoit alors que l'on ait pu préconiser le B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre. Comme le montre CHAUSSINAND, la lèpre, en Europe et dans le monde, a atteint son apogée tandis que la tuberculose n'est pas encore arrivée à son point culminant ; sa courbe est toujours ascendante. CHAUSSINAND pense qu'une défense contre le bacille de la lèpre se manifeste dans un organisme déjà infecté, soit par le bacille de Hansen (allergie spécifique) soit par le bacille de Koch (para-allergie bactérienne). Les travaux de FERNANDEZ et ceux de CHASSINAND, sur l'homme et les animaux indemnes de lèpre, ont montré que l'organisme touché par le bacille de Koch réagissait, en général, à la lépromino-réaction de MITSUDA, tandis que les individus indemnes de tuberculose s'y montraient insensibles. CHAUSSINAND à l'Institut Pasteur, de Saigon, a pratiqué des réactions à la

tuberculine et à la lépromine et a constaté que 95 % des 142 enfants sensibles à 1 cgr. de tuberculine brute, présentaient des réactions de MITSUDA nettement positives, tandis que 81 % des 89 enfants insensibles à la tuberculine, ne réagissaient pas à la lépromine. Les recherches de contrôle entreprises par la suite à Paris où la cause d'erreur due à des contaminations occultes d'origine lépreuse est théoriquement exclue, ont donné des résultats semblables.

Le même auteur a également montré que le cobaye neuf ne réagit pas à la lépromine, tandis qu'infecté par la greffe d'une lésion lépreuse maligne, il se montre MITSUDA positif. Un cobaye vacciné par le B.C.G. ou inoculé avec du bacille de Koch devient également positif à la réaction de MITSUDA. Cette réaction semble traduire par sa positivité un état de résitance à la lèpre, comme la cuti-réaction positive à la tuberculine traduit un certain degré de résistance au bacille de Koch.

On comprend aisément que les léprologues aient cherché depuis longtemps à prévenir la lèpre chez les sujets sains en essayant d'obtenir chez elle des réactions positives à la lépromine.

ROSEMBERG et ses collaborateurs, à Sao Paulo, ont pu démontrer que l'ingestion d'une seule dose de 100 mgr. de B.C.G. par les nouveau-nés issus de familles non lépreuses et conservés toujours à l'abri de la contagion de la lèpre, est capable d'entraîner l'apparition précoce de la réaction de MITSUDA dans presque 100 % des cas, l'authenticité des résultats étant confirmée par l'histologie caractéristique des réactions locales.

Dans l'étude comparative des réactions à la tuberculine et à la lépromine chez les enfants de Saigon, CHAUSSINAND a montré que trente enfants ne réagissant, ni à la tuberculine, ni à l'antigène de MITSUDA, sont devenus sensibles à la lépromine après une vaccination par le B.C.G.

E. MONTESTRUC et M^lle^ J. PECOU, à la Martinique, FLOCH, en Guyane Française, ont montré le rôle prophylactique favo-

rable du B.C.G. dans une région où la lèpre est à l'état endémique ; ces expériences ont porté surtout sur des enafnts nés de mères lépreuses et vivant en contact avec elles.

Au V[e] Congrès International à La Havane, en avril 1948, R.-D. AZULAY a déposé les conclusions suivantes : « Puisque la réaction cutanée à la lépromine est considérée comme un indice de résistance à l'infection lépreuse, il serait souhaitable que le Congrès recommandât la vaccination par le B.C.G. des enfants exposés afin que, à l'avenir, on puisse mieux juger de la valeur du B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre.

H. FLOCH et CAMAIN ont souligné ces points en 1948, à la Commission consultative de la lèpre au Ministère de la France d'Outre-Mer par la conclusion suivante : « La vaccination antituberculeuse par le B.C.G. est susceptible de nous permettre de réaliser la transformation (au moins dans l'organisme neuf) de réactions de MITSUDA négatives en réactions de MITSUDA paraallergiques positives, ce qui peut être intéressant dans les pays de forte endémicité lépreuse ».

D'après les recommandations du X[e] Congrès brésilien d'hygiène d'octobre 1952, nous voyons quel effort fait ce pays pour la vaccination au B.C.G. non seulement des jeunes enfants et des personnes indemnes d'affections lépreuses ou tuberculeuses mais aussi des malades atteints de lèpre lépromateuse : il s'agit dans ces derniers cas d'une véritable vaccinothérapie, les auteurs ayant pour but le virage de la positivité du test de MITSUDA dans l'espoir d'obtenir une meilleure défense de l'organisme ; la conclusion de ce Congrès est la suivante : « La capacité du B.C.G. à positiver les organismes à la lépromine ayant été démontré et devant la valeur reconnue et incontestable de la réaction positive de MITSUDA comme index de résistance à l'infection lépreuse on recommande l'intensification et l'amplification des études sur la valeur immunologique antilépreuse du B.C.G. et l'exécution d'un programme de vaccination par

le B.C.G. dans les collectivités en haute incidence lépreuse ; on pourra ainsi juger du pouvoir protecteur que cette vaccination peut nous donner contre cette maladie.

En février 1953, H. Floch insiste encore sur les résultats remarquables que lui a donné une série de vaccinations au B.C.G. chez une centaine d'enfants en se basant sur l'allergie obtenue avec la tuberculine et avec la lépromine. Il conclue que : « La vaccination par le B.C.G. entraîne en même temps une réaction d'allergie vis-à-vis des antigènes tuberculeux et une réaction de Mitsuda positive à l'introduction des antigènes lépreux ».

Le Comité d'immunologie du VI[e] Congrès de Madrid recommande une intensification de l'expérimentation de ce vaccin en vue de déterminer sa valeur réelle.

L'étude de tous ces travaux et les résultats encourageants qui ont été obtenus nous montrent l'immense intérêt qu'apporte la découverte de Calmette et Guerin pour la prophylaxie de la lèpre et par là même le lien encore plus étroit qui unit les deux maladies au point de vue immuno-biologique. Les auteurs anglo-saxons pourtant ne semblent pas partager cette manière de car c'est à peine s'ils reconnaissent une valeur préventive au B.C.G. dans l'affection tuberculeuse.

6) *Conclusions*

De ce rapprochement entre la lèpre et la tuberculose, on est amené à conclure à de nombreuses analogies entre ces deux maladies : analogies morphologiques et tinctoriales des bacilles, analogies moins marquées des lésions anatomo-pathologiques, analogies dans l'évolution, mais surtout, analogies dans les moyens de défense des deux affections : il semble bien démontré qu'*il existe une allergie croisée* d'un intérêt considérable.

B) — A PROPOS DE NOS OBSERVATIONS

M. FLANDRIN a récemment indiqué qu'il trouvait en France la réaction à la lépromine positive dans la lèpre tuberculoïde, ce qui est un fait universellement admis, et négative dans la maladie de SCHAUMANN. C'est là l'avis de la plupart des auteurs européens. C'est le cas de l'observation n° 6 que nous avons publiée à titre de seule contre-expérimentation.

Nous pensons, en effet, qu'il n'existe aucune raison pour que la lépromino-réaction de MITSUDA soit positive dans cette affection quand la tuberculino-réaction est négative, en dehors des pays d'endémicité lépreuse s'entend.

Dans ces pays, et principalement au Brésil, il n'y a rien d'étonnant à trouver les lépromino-réactions de MITSUDA positives au cours du Besnier-Boeck-Schaumann. Il serait d'ailleurs difficile d'en vouloir tirer une quelconque argumentation en faveur de l'étiologie lépreuse de la maladie. Car, les statistiques de ce pays révèlent, comme nous l'avons déjà dit, près de 100 % de réactions de MITSUDA positives chez les sujets sains...

Il ne paraît pas illogique cependant, de penser que l'extinction de l'allergie tuberculeuse par la sarcoïdose, puisse entraîner l'extinction de l'allergie à d'autres antigènes. GUIOT n'est pas de cet avis : il a vu coexister chez une malade l'anergie tuberculinique de la maladie de Schaumann avec une allergie positive vis-à-vis des antigènes éberthiens et colibacillaires. Il a voulu en conclure à la seule inactivité des antigènes tuberculeux dans la sarcoïdose. D'autres auteurs ont voulu argumenter de ces faits l'origine spécifiquement tuberculeuse du Besnier-Boeck-Schaumann. Nous pensons que c'est vouloir aller un peu loin.

— Si nous admettons, comme nous l'avons fait plus haut, l'éventualité de la positivité de la réaction à la tuberculine dans le Besnier-Boeck-Schaumann, nous pouvons tout aussi bien admettre celle de la lépromino-réaction, en raison des phénomènes d'allergie croisée. Les cas 1, 2 et 3, semblent bien

relever de cette explication. La concordance des réponses et le degré dans la positivité y sont frappants. Ce serait donc par l'intermédiaire d'un bacille tuberculeux ou para-tuberculeux, que les lépromino-réactions seraient positivées.

L'observation n° 2 peut toutefois relever d'une explication différente :

Le malade a fait un séjour de 20 ans aux Antilles, pays d'endémie lépreuse. Il est très possible qu'il y ait positivé son MITSUDA au contact d'authentiques bacilles lépreux. L'expérience du bagne en Guyane française entre autres, a montré la possibilité de telles positivations chez des sujets sains.

Il faut aussi signaler les antécédents pleuro-pulmonaires de ce malade, suffisants pour positiver sa cuti-réaction.

Il est rare, en effet, de voir l'allergie croisée jouer dans le sens bacille de Hansen-bacille de Koch. La positivation des cuti-réactions par le seul bacille de Hansen n'a guère été prouvée, alors que l'inverse est maintenant admis. En d'autres termes, le bacille de Koch peut faire naître un état d'allergie croisée (para-allergie dit FLOCH) vis-à-vis du bacille de Hansen ; la réciproque serait vraie, mais à un degré moindre.

— Dans l'observation n° 4, l'anergie tuberculinique d'apparition progressive et, fait curieux, contemporaine du syndrome cutané, correspond à une anergie à la lépromine. Il aurait été du plus haut intérêt de pouvoir suivre, chez ce malade, l'évolution comparative de l'allergie à la lépromine et à la tuberculine.

— Le cas n° 5 où la cuti-réaction est négative, prêterait plus à commentaires. Cependant, une dose de 50 unités de tuberculine en injection intradermique a eu raison de cette anergie et a donné un réponse très positive (+++) concordant avec une réponse à la lépromine (+++) bien que cette dose de tuberculine soit un peu forte, elle témoigne pourtant de la sensibilité commune du malade aux deux antigènes.

— L'observation n° 6 a été finalement considérée comme une affection mixte à point de départ tuberculeux à peu près certain

(succès momentané d'une thérapeutique antituberculeuse). Nous regrettons que la sensibilité à la tuberculine n'ait pas été recherchée à cette époque. Il est vrai que le diagnostic de miliaire tuberculeuse paraissait évident. Par la suite, la persistance des adénopathies hilaires a amené le Chef de Service à considérer l'affection comme une forme médiastino-pulmonaire de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann survenue secondairement et amenant, un peu comme dans le cas n° 4, l'anergie à la tuberculine et à la lépromine.

— Les auteurs sud-américains, RABELLO en particulier, affirment que la réaction à la lépromine possède une certaine valeur de diagnostic, lorsqu'elle est positive au cours du Besnier-Boeck-Schaumann en dehors de la lèpre, et lorsque la cuti-réaction à la tuberculine est négative...

Si nous n'admettons pas l'étiologie hansénienne du Besnier-Boeck-Schaumann, nous ne voyons pas très bien comment accorder une telle valeur diagnostique à la lépromino-réaction positive accompagnée d'une tuberculino-réaction négative, puisque ni bacille de Koch ni bacille de Hansen n'ont été retrouvés dans le Besnier-Boeck-Schaumann.

C) — CONCLUSION

Une expérimentation plus vaste nous manque malheureusement pour émettre un avis de valeur. Il n'y a guère eu, en France, de publications sur ce sujet ; la dernière que nous ayons pu retrouver, est le travail de thèse de POIRIER en 1945. Cet auteur nous dit s'être attaché systématiquement dans son travail à la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Sur 4 cas étudiés, il aurait trouvé 4 lépromino-réactions négatives accompagnées de 4 tuberculino-réactions positives ...! Il en tire argument contre la théorie exclusivement lépreuse de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, sans toutefois beaucoup s'étendre sur l'argumentation proprement dite.

Il n'en reste pas moins que cette question, en plus de son intérêt spéculatif, peut présenter des incidences pratiques parfois bien embarrassantes : nous avons vu dernièrement en parcourant le cahier d'anatomie-pathologique du Service du Professeur JOULIA le problème suivant posé par un médecin praticien au laboratoire. Ce médecin envoie un fragment de lésion cutanée à type de sarcoïde (?), prélevé chez un malade dont il est cliniquement impossible de dire s'il est atteint de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ou de maladie de Hansen.

L'histologie se révèle incapable de trancher le débat et l'on recommande au médecin de pratiquer une lépromino-réaction de MITSUDA. Que nous apportera cette épreuve ?

- Négative, nous aurons le choix entre Besnier-Boeck-Schaumann et lèpre lépromateuse. Celle-ci pourra être éliminée par l'absence de bacilles de Hansen à des recherches répétées.

- Positive, nous suspecterons une maladie de HANSEN à forme tuberculoïde. Mais puisque la lépromino-réaction peut aussi être parfois positive dans le Besnier-Boeck-Schaumann, le problème restera entier. Et la recherche de la sensibilité à la tuberculine, elle-même, ne pourra nous secourir davantage, puisque nous pensons que ses fluctuations vont de pair avec celles de la lépromine.

3) Réaction de Kweim

KWEIM (1941), a préparé un antigène selon une technique très proche de celle de MITSUDA-AYASHI pour la lépromine, par broyage de ganglions et de lésions cutanées de la maladie de SCHAUMANN. Dilué au 1/10, cet antigène lui a donné une intradermo-réaction positive dans 12 maladies de SCHAUMANN sur 13 cas. La réponse positive se caractérise par le développement tardif, au point d'injection de l'antigène, après la résolution de la réaction inflammatoire précoce, d'une papule indurée dont l'organisation progressive demande plusieurs semaines pour at-

teindre son apogée (comme la réaction tardive de MITSUDA). Cette papule dure plusieurs mois et ne disparaît que très lentement, elle s'ulcère parfois en une plaie atone qui se referme difficilment, d'où l'ennui de son emploi courant. La papule est histologiquement constituée par des follicules épithélioïdes identiques à ceux qui caractérisent les sarcoïdes de la maladie spontanée. KWEIM conclue qu'il s'agit d'une réaction allergique spécifique de la maladie de Schaumann... Ces résultats précis ont conduit TAURO PUTKONEM à soumettre la réaction de KWEIM à un contrôle étendu portant sur 56 sujets atteints de la maladie de SCHAUMANN et 65 témoins avec 27 antigènes de maladie de SCHAUMANN, 2 d'angiolupoïde, 1 de lymphome cervical, 1 de la maladie de KAPOSI, et 1 de leucémie lymphatique. Ces résultats auraient confirmé ceux de KWEIM.

Mais cette réaction est infidèle, n'étant positive qu'en période d'activité de la maladie et négative dans les cas dépourvus de potentiel évolutif.

C.T. NELSON qui a fait la dernière mise au point à ce sujet, admet que l'épreuve est spécifique en ce sens qu'on ne la trouve guère en dehors de la sarcoïdose, mais que, à d'autres points de vue, elle n'est guère spécifique, puisqu'on a pu obtenir des réponses positives chez ces malades avec des antigènes préparés à partir des ganglions leucémiques humains, de rate humaine normale et de bacilles tuberculeux tués. RABELLO voit des analogies « troublantes » avec la réaction de MITSUDA ; l'étude de la réaction de KWEIM dans la lèpre, n'a donné par contre à WADE, aucun argument en faveur d'une parenté étiologique entre lèpre et sarcoïdose.

CONCLUSION GENERALE

Si nous passons en revue tous les critères étiologiques, cliniques, histologiques, évolutifs et biologiques de la maladie de SCHAUMANN, force nous est d'admettre pour chacun d'eux une

certaine marge d'imprécision : beaucoup de localisations rares, d'aspects histologiques aberrants, d'évolutions discordantes, de faits biologiques mal établis. Mais cette imprécision s'explique, la maladie de SCHAUMANN est une réticulopathie et, comme telle, peut s'étendre à des territoires très divers, en dehors de ceux qu'elle élit habituellement. Si l'histologie varie, cela provient de ce que les lésions sont examinées à des stades différents, antérieurs ou postérieurs au stade typique du nodule épithélioïde. Si l'évolution change, cela peut tenir à des conditions topographiques.

Que l'allergie, enfin, ne soit pas un problème simple, au cours de l'affection, cela ne nous étonne plus. Et tout en admettant une anergie tuberculinique fréquente, nous ne croyons pas impossible l'éventualité d'une allergie commune aux antigènes tuberculinique et lépromateux.

Au total, les aspects changeants de la maladie, et l'infidélité de certains critères joints à la difficulté de leur interprétation, ne doivent pas à notre avis, lui faire refuser la dignité d'une maladie à part et nettement définie.

CHAPITRE IV

I. - LÉPROMINO-RÉACTIONS POSITIVES DANS LA TUBERCULOSE CUTANÉE

A. — RAPPEL CLINIQUE

L'étonnante diversité des lésions tuberculeuses au niveau de la peau constitue une des branches les plus complexes de la dermatologie. Aussi, les examens à effectuer en présence d'une lésion cutanée présumée tuberculeuse doivent être systématiques.

Parmi les dermatoses reconnaissant une origine précise et formant une entité morbide, nous n'avons retenu pour notre travail que les dermatoses infectieuses microbiennes et parmi elles les infections bacillaires chroniques. TOURAINE, dans une revue d'ensemble présente :

1) *Les tuberculoses cutanées vraies :* dont les lésions doivent satisfaire aux trois conditions principales de PAUTRIER :

— présence de bacilles de Koch,
— inoculation au cobaye positive,
— culture positive de bacilles de Koch virulent pour l'animal.

Darier ajoute deux conditions nécessaires :

— réaction focale à l'intra-dermo-réaction à la tuberculine,

— aspect histologique franchement tuberculoïde.

Ainsi, les tuberculoses ulcéreuses, miliaire, fongueuse et végétante, la tuberculose verruqueuse (Obs. n° 10) ,le lupus vulgaire (Obs. n° 9) et le chancre tuberculeux de la peau répondent à ces conditions.

2) *Les tuberculides* groupent des dermatoses qui ne satisfont pas aux trois conditions de Pautrier, mais ne peuvent être dissociées de l'infection bacillaire parce que :

— les réactions tuberculiniques sont souvent très positives.

— elles surviennent sur un terrain bacillisé (pleurésie, adénites).

— elles sont souvent associées entre elles ou avec des tuberculoses cutanées.

Parmi les tuberculides, se trouvent :

1) des tuberculides superficielles ou éruptives :

— tuberculides lichénoïdes (lichen scrofulosorum, Obs. n° 7)

— tuberculides papulo-nécrotiques (folliclis et acnitis. Obs. n° 8).

— lupus érythémateux (maintenant maladie à part),

— lupoïdes cutanés miliaires ou forme micronodulaire du Besnier-Boeck-Schaumann.

2) des tuberculides hypodermiques :

— sarcoïdes de Darier-Roussy, que certains rattachent au Besnier-Boeck-Schaumann.

— sarcoïdes noueuses disséminées de Darier,

— sarcoïdes par corps étrangers.

— érythème induré de Bazin,

— érythème noueux (?).

3) Touraine, parmi les dermatoses par infection bacillaire chronique place ensuite : la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, la lèpre, la morve, le rhino-sclérome et la verruga du Pérou. Nous n'insisterons pas ici sur ces affections, pour nous attacher uniquement à celles que nous avons trouvées et testées.

Ces classifications au fur et à mesure des nouvelles découvertes, donnent lieu à d'incessants remaniements et ne sont en rien définitives. Cependant, les critères énumérés ci-dessus restent valables dans la majorité des cas.

Bolgert conclue son article sur la tuberculose cutanée en disant : « Toutes les recherches montrent la nécessité de la présence réelle du bacille de Koch ou de ses constituants à l'origine de toute lésion tuberculeuse quelle qu'elle soit ».

En réalité, les résultats de laboratoire sont variables selon la forme clinique. Dans les tuberculides et les gommes, l'identification du bacille est très rare. L'infection peut être due au bacille humain (91 % des cas) ou au bacille bovin (7 % des cas) sans qu'il soit possible de les différencier et sans que le pronostic varie beaucoup. L'observation n° 10 est, à ce propos, très intéressante.

Signalons que l'on sait aujourd'hui que les souches mutantes isoniazido-résistantes de bacilles de Koch humain et bovin sont très peu virulentes pour le cobaye.

Les travaux de Bolgert et G. Levy mettent en évidence l'importance du rôle pathogène de chaque constituant bio-chimique du germe. Nous avons déjà parlé du rôle vraisemblable de l'acide phtioïque dans la genèse de certaines structures anatomo-pathologiques, et il vient naturellement à l'esprit de rapprocher les résultats expérimentaux du bacille de Koch et du bacille de Hansen.

B. — A PROPOS DE NOS OBSERVATIONS

Observation n° 7 : Il s'agit là de tuberculides papuleuses superficielles, éruption de caractère clinique assez particulier et se développant souvent à la faveur d'une hyperallergie tuberculinique. Les antécédents tuberculeux de la malade entrent bien dans le cadre de cette affection.

Les réactions cutanées se sont accompagnées, comme il est fréquent de le voir dans cette affection, des mêmes éléments lichénoïdes que ceux du tronc, cela encore est classique et témoigne de l'existence d'un terrain hyper-allergique à la tuberculine et à la lépromine. Ce fait clinique peut être un argument intéressant à verser au crédit de l'allergie croisée tuberculose-lèpre.

Observation n° 8 : L'histologie des lésions est nécessaire pour confirmer un diagnostic hésitant entre diverses formes de tuberculides papulo-nécrotiques, diagnostic fort difficile du reste. Folliclis, tuberculides rosacéiformes, tuberculide lipoïde miliaire ou forme micronodulaire de Besnier-Boeck-Schaumann, rosacée à forme micronodulaire avec points jaunes à la vitro-pression, acnitis, tous ces cas semblent se confondre avec l'acnée couperosique de MILIAN et PERIN.

Toute cette terminologie désigne d'ailleurs des affections certainement proches et présentant en commun plusieurs particularités : se retrouvent surtout dans le sexe féminin, présentent une réaction à la tuberculine toujours positive mais d'intensité variable (la tuberculine d'ailleurs peut déclencher les poussées). Les antécédents tuberculeux sont très fréquents.

Ces affections semblent bien être une réaction hyperergique à une infection hématogène de la peau. Les lésions de vascularites semblent bien cadrer avec cette théorie pathogénique.

Soulignons en passant, la proche parenté de ces lésions avec celles du Besnier-Boeck-Schaumann ; elle a prêté à de nombreuses discussions.

Observation n° 9 : C'est le cas d'un lupus tuberculeux ou vulgaire. Ce lupus nasal ne serait pas une manifestation de primo-infection tuberculeuse, mais une tuberculose de surinfection sur un organisme modifié par une première atteinte. Ce qui semble bien être le cas de notre malade. La différence macroscopique entre le nodule lupoïde de Besnier-Boeck-Schaumann et le grain lupique du lupome vrai est pratiquement impossible. « De même, dit DUPERRAT, on doit discuter la maladie de HANSEN chez les sujets venant d'endémie lépreuse ». Le nodule y serait plus gros, plus dur, plus saillant, et le plus souvent, insensible à la piqûre.

Cependant, l'histologie permet de discriminer le lupus vulgaire du Besnier-Boeck-Schaumann d'une façon presque catégorique :

Le lupome vulgaire est constitué de follicules giganto-épithélioïdes typiques, qui ont tendance à confluer pour former des agglomérations nodulaires. Entre chaque foyer giganto-épithélioïde, on voit un infiltrat inflammatoire interstitiel constitué de lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires d'autant plus abondants que la lésion est ulcérée et surinfectée. De tels délabrements s'accompagnent de profondes altérations régionales du collagène, de l'élastine, de la réticuline. Ce sont elles surtout qui permettent le diagnostic différentiel avec le Besnier-Boeck-Schaumann.

Le lupus est interprété comme une véritable manifestation d'allergie cutanée. Rien d'étonnant alors, à ce que nous trouvions cuti et lépromino-réaction positives.

Observation n° 10 : Il s'agit d'une tuberculose verruqueuse classique du dos de la main réalisant un tubercule anatomique typique. Ce malade s'est inoculé du bacille tuberculeux, bovin très vraisemblablement, car il est boucher, en se piquant avec une esquille d'os.

Après une période d'incubation de deux à trois semaines, il a vu un véritable tubercule se développer au point d'inoculation. Sa cuti-réaction, négative auparavant, est devenue très fortement positive un mois environ après l'inoculation. Comme ce malade se portait bien avant cet incident, il s'agit très vraisemblablement là de primo-infection.

Nous pensons que la lépromino-réaction s'explique encore chez ce malade par les phénomènes d'allergie croisée lèpre-tuberculose. Si nous avons dans ces lésions du bacille bovin, le phénomène immunologique trouvé constituerait peut-être un fait de passage intéressant entre l'immunologie des bacilles tuberculeux humains et celle du vaste groupe des para-tuberculeux.

II. — LEPROMINO-REACTION DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Nous pensons que cette question, ici encore, est liée intimement à celle de la tuberculino-réaction.

A. — RAPPEL A PROPOS DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE

Chez l'homme, comme chez l'animal, un certain laps de temps sépare la contamination de l'apparition de la sensibilité tuberculinique. C'est la phase ante-allergique. Sa durée s'échelonne classiquement d'une semaine à trois ou quatre mois. Elle est habituellement comprise entre deux semaines et deux mois.

Etendant à l'homme les constatations expérimentales faites sur le cobaye, Debré, Paraf et Dautrebande admettent que l'allergie apparaît plus rapidement que la contamination a été plus importante. Il y a une trentaine d'années, la fréquence de l'infection tuberculeuse au cours de l'enfance apparaissait si grande, que fort peu d'individus en bonne santé apparente, atteignaient l'âge adulte sans l'avoir subie. On admettait, avant 1914, que la quasi totalité des adultes étaient allergiques et que la sensibilité à la tuberculine, une fois acquise, persistait indéfiniment, sauf de brèves éclipses au cours des maladies dites anergisantes.

Actuellement, les choses se présentent d'une façon différente. Des contrôles comparatifs, effectués à une dizaine d'années de distance, dans un même milieu, apportent la preuve d'une baisse réelle de l'indice tuberculinique, en relation avec la régression de l'infection tuberculeuse, patente ou latente, devenue aujourd'hui moins fréquente et plus tardive que jadis.

D'autre part, la persistance indéfinie de la sensibilité cutanée à la tuberculine chez le sujet bien portant, après guérison clinique de la primo-infection, n'est plus un dogme intangible. Depuis quelques années, de nombreux cas d'extinction de l'allergie tuberculinique ont été rapportés, d'abord chez le vieillard, puis chez l'adulte et l'enfant. Aussi AMEUILLE et CANETTI admettent-ils que la disparition de l'allergie tuberculinique après guérison et stérilisation du foyer initial, serait le fait normal, si elle ne se rallumait à l'occasion des réinfections latentes ultérieures, d'où sa quasi-constance chez l'adulte bien portant des villes.

Selon la théorie de RANKE, la tuberculose humaine présente une évolution cyclique en trois stades caractérisés essentiellement par le niveau de l'allergie. Au premier, l'allergie s'installe en même temps que s'organise la lésion primaire. Au second, elle atteint son maximum ; c'est alors que les réactions de la peau à la tuberculine sont les plus fortes, l'état humoral permet la dissémination des germes à distance par le sang. Puis, avec les années, l'allergie s'atténue, c'est le stade tertiaire où la cutiréaction n'entraîne plus qu'une rougeur discrète, tandis que la tuberculose devient une maladie locale.

A la suite de RANKE, on admet communément que l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine est la règle chez les enfants récemment primo-infectés, et qu'ils présentent une allergie généralement supérieure à celle des adultes atteints de tuberculose commune. LE MELLETIER écrit : « C'est parfaitement inexact ».

KREIS LE BARRE et MARTINET ne constatent pas de différence notable entre le degré de réactivité à la tuberculine des enfants atteints de formes primo-secondaires et tertiaires. LE MELLETIER et LE PRESTE concluent d'une étude portant sur 200 enfants de 2 à 16 ans, que la sensibilité tuberculinique n'est pas particulièrement élevée dans les deux années qui suivent la primo-infection, chez les sujets soustraits aux réinfections exogènes. Bien plus, c'est précisément dans les manifestations où on a

invoqué le plus volontiers le rôle de l'allergie, les pleurésies et les condensations étendues curables, du type dit « épituberculoses », qu'elle se montre la plus faible.

Au contraire, il est très fréquent de découvrir une allergie cutanée forte chez les jeunes adultes dont la primo-infection est ancienne, mais soumis à un contact bacillifère récent, et il semble bien que les réinfections exogènes répétées sont une grande cause d'hypersensibilité tuberculinique.

Des études très documentées de CANETTI sur la tuberculose pulmonaire commune de réinfection de l'adulte, il faut surtout retenir que l'allergie cutanée est particulièrement élevée dans les formes localisées et faible dans les formes diffuses. Toutes conditions égales d'ailleurs, les phtisiques réagissent plus fortement que les infectés latents lorsque leurs lésions sont limitées, moins fortement lorsqu'elles sont très étendues. Ajoutons que dans quelques cas à la vérité rares, l'intra-dermo-réaction au milligramme elle-même peut alors rester négative et cela en dehors de la période terminale où le fait est classique, et même chez des sujets en bon état général. Il faut en rapprocher la réactivité faible ou quelquefois nulle des miliaires et formes nodulaires généralisées.

En dehors de ces faits très particuliers, il ne semble pas exister de différences bien significatives entre les diverses formes anatomo-radiologiques de la tuberculose pulmonaire.

Au contraire, l'intensité des réactions présente des variations notables suivant les organes ou les tissus intéressés. Les pleurétiques ont donné à CANETTI chez l'adulte et à LE MELLETIER chez l'enfant, des réactions particulièrement faibles. Il en est de même des péritonitiques. A l'opposé se situent les tuberculoses cutanées et les tuberculoses ganglionnaires locales ou régionales où l'allergie est, dans la règle, particulièrement forte, qu'il s'agisse d'adénopathies périphériques ou médiastinales.

Il est enfin remarquable de noter que la coexistence de deux lésions tuberculeuses n'accroît pas l'allergie. Bien au contraire,

si l'une des localisations produit une allergie forte, l'autre faible, l'allergie résultante sera plus voisine de la seconde, comme si cette dernière exerçait une influence déprimante (CANETTI).

Quelle que soit l'importance statistique et théorique des notions précédentes, en pratique, l'allergie tuberculinique pour une même localisation tuberculeuse se montre très variable suivant les individus et changeante dans le temps. Dans la réponse cutanée interviennent en effet des facteurs non spécifiques certainement importants, mais dont nous connaissons seulement quelques-uns :

— d'abord l'âge et le sexe : l'adulte jeune, la femme, seraient plus sensibles.

— certaines affections exercent sur la réactivtié cutanée à la tuberculine, une action déprimante passagère : coqueluche, rougeole, grippe, ces maladies sont « anergisantes », ou une action durable : les grandes réticulo-endothélioses : maladie de Hodgkin, mycosis fongoïde, et classiquement Besnier-Boeck-Schaumann.

La différence des sensibilités individuelles reste néanmoins considérable et fort mal expliquée malgré les nombreuses recherches auxquelles elle a donné lieu. « Au maximum, conclut LE MELLETIER, certains sujets à la vérité très rares, se montrent incapables de sensibiliser leur peau à la tuberculine, malgré une primo-infection tuberculeuse certaine ».

B. — A PROPOS DE NOS OBSERVATIONS

Observation n° 11 : D'après ce que nous venons de voir, il est assez difficile de prévoir quelle sera la réponse tuberculinique d'un sujet tuberculeux. Nous avons été un peu surpris, chez le malade n° 11, de trouver une réponse franchement positive. Ce malade, il est vrai, est toujours resté depuis sa guéri-

son, dans une ambiance d'hôpital, entouré d'authentiques cracheurs de bacilles de Koch, d'où un réensemencement périodique vraisemblable.

D'autre part, cet homme est originaire d'Italie, et y a vécu suffisamment longtemps pour que l'éventualité d'un contage hansénien, puisse venir à l'esprit. Le pourtour du Bassin Méditerranéen reste encore aujourd'hui une zone d'endémie lépreuse.

Toutefois, la concordance des réponses aux deux antigènes est encore en faveur d'une explication immunologique.

Observations 12 à 18 : Ces tuberculeux pulmonaires évolutifs présentent tous, sauf le 17, des lésions très étendues, à forme nodulaire excavée, plus ou moins généralisées, ainsi qu'une grande richesse de bacilles. Leur faible réactivité à la tuberculine n'est donc pas surprenante. Nous croyons pouvoir la rapprocher de l'anergie à la lépromine dans la lèpre lépromateuse.

Seul, le malade n° 17 voit le terme de sa maladie approcher : les aspects radiologiques de ses lésions pulmonaires ont été bien améliorés par le traitement spécifique, les bacilles de Koch ont disparu. La stérilisation du foyer initial semble bien achevée. Selon l'avis d'AMEUILLE et de CANETTI, ces critères doivent suffire à faire disparaître la réactivité de la peau à la tuberculine.

Nous pensons que ces malades se sont comporté vis-à-vis de l'antigène lépreux comme des sujets sains : ils y furent indifférents.

III. — LÉPROMINO-RÉACTION DANS LE MYCOSIS FONGOÏDE

Le mycosis fongoïde est une maladie de la peau qui, après un stade pré-mycosique de plusieurs années, peut se présenter sous l'une des trois formes suivantes :

— érythrodermique : qui ne présente que des lésions érythémateuses, tendant à se généraliser.

— à tumeur d'emblée : débutant par des formations tumorales, et pouvant évoluer sans modification vers des lésions érythrodermiques circonscrites.

— mixtes : débutant par des lésions érythémateuses et présentant à la période d'état des érythrodermies circonscrites et de véritables tumeurs.

Les malades n° 19 et n° 20 nous semblent relever de cette dernière forme. Tous les signes cliniques sont imconstants. Seul, l'aspect histologique par sa constance, s'oppose au polymorphisme clinique. La biopsie révèle un aspect bariolé et un grand polymorphisme cellulaire : c'est une granulomatose typique, « l'infiltrat mycosique primitif se fait autour des capillaires du derme et de là rayonne dans le conjonctif voisin, un peu à la manière du Besnier-Boeck-Schauman », dit FIRCKET. Lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles, plasmocytes, cellules réticulo-histiocytaires, forment la plus grande partie de l'infiltrat. L'histiocyte plus ou moins déformé et bourgeonnant, aboutit à la cellule mycosique : grande cellule mononucléée, claire, ovale, à protoplasme abondant, à noyau clair, excentrique, ovalaire, parfois réniforme, formé d'un réseau de chromatine fine, dense, avec un gros nucléole (CAZAL).

Toutes les formes de transition entre la cellule mycosique et l'histiocyte peuvent se voir. On trouve, parfois, en plus des cellules épithélioïdes ou des cellules géantes de type LANGHANS. Nous avons affaire là à une réticulose nodulaire de forme gra-

nulomateuse dont la différence avec la maladie de Hodgkin réside en :

— l'absence de fibrose.

— la différence de caractère des cellules mycosiques et des cellules de STERNBERG. Le diagnostic microscopique reste cependant souvent difficile.

Nos malades 19 et 20 présentent l'anallergie ou plutôt l'anergie tuberculinique, mais il est curieux de voir chez la lépromino-réaction de MITSUDA fortement positive, ainsi que la réaction à l'antigène de Lyon chez le malade 20. Nous avons constaté également une vitesse de sédimentation de 20 mm. par heure et un Vernes-résorcine à 40. Cet indice reste-t-il en faveur d'un processus bacillaire évolutif ?

Signalons : 1° que M. CA... était sous traitement radiologique lorsque nous l'avons testé, mais il est difficile d'apprécier les effets de cette thérapeutique sur les défenses de l'organisme ; 2° que M. OB... est natif d'Algérie et y a effectué de nombreux séjours, d'où contage hansénien possible. L'allure clinique de sa maladie était aussi très proche de la lèpre.

En définitive, le mycosis fongoïde présente beaucoup de points communs avec la maladie de Hodgkin, en particulier l'ignorance de toute étiologie. « Mais les malades qui en sont atteints, montrent la même anallergie vis-à-vis de la tuberculine », dit FIRCKET », « et de la lépromine », pouvons-nous ajouter.

IV. - LEPROMINO-REACTION DANS LA MALADIE DE HODGKIN-PALTAUF-STERNBERG ET LE LYMPHOSARCOME

Nous avons recherché de parti pris quelques cas de maladie de Hodgkin pour contrexpérimenter les résultats obtenus avec le mycosis fongoïde. Nous n'avons pu utiliser qu'un seul résultat : l'observation n° 21. Nous avons trouvé là une anergie totale aux deux antigènes lépreux et tuberculeux, ce qui concorde avec les données classiques.

L'étude des aspects cliniques de cette maladie sortent du cadre de ce travail. Disons pourtant que sa nature granulomateuse évoluant vers la sclérose finale, sa localisation la plus habituelle et la plus précoce aux tissus lymphoïdes, ainsi que son caractère progressif et envahissant, justifient l'appellation de lympho-granulomatose maligne. La lenteur d'évolution de cette affection est un peu comparable à celle du mycosis fongoïde, du Besnier-Boeck-Schaumann, de certaines formes de tuberculose et même de lèpre. On ne connaît pas non plus d'étiologie précise à la maladie de Hodgkin.

Le diagnostic précis est, là encore, laissé en dernière analyse à l'histo-pathologiste. La structure du tissu lympho-granulomateux est très particulière et caractérisée par un bariolage cellulaire. L'hyperplasie lymphoïde du début est progressivement remplacée par la prolifération du tissu de soutien. Ce réticulum de soutien donne naissance à des cellules proches des cellules épithélioïdes, des granulomes, et à la grosse cellule de STERNBERG : noyau pâle et vésiculeux, chromatine très fine, deux ou trois gros nucléoles et protoplasme basophile lui donnent un aspect proche du mégacaryoblaste. Tout le tissu s'achemine plus ou moins tôt vers la sclérose, stade ultime de toute évolution lympho-granulomateuse. Cette différenciation évolutive cyclique caracériserait le tissu lympho-granulomateux.

« Il ne semble pas que la maladie de Hodgkin puisse facilement s'associer à un lympho-sarcome ou à un réticulo-sarcome, bien que certains cas limites se confondent aisément » (Obs. n° 22).

La répartition topographique de la maladie de Hodgkin et de la lymphosarcomatose est à peu près superposable : ganglions du cou, du médiastin... Cependant l'histologie du lymphosarcome montre essentiellement des éléments de la série lymphocytaire associés parfois à de volumineuses cellules de type macrophagique.

L'anergie semble aussi être l'apanage de cette dernière affection.

V. - LÉPROMINO-RÉACTION CHEZ LE SUJET SAIN

Observation n° 23 : Ce jeune malade n'est vraisemblablement pas lépreux, et n'a jamais été en contact avec le bacille de Hansen. Il a une cuti-réaction positive, mais aucun antécédent tuberculeux reconnu. Son syndrome cutané très localisé paraît bien isolé. L'histologie révèle un aspect d'endartérite oblitérante qui n'est pas sans rappeler certains aspects pathologiques du système circulatoire au cours d'affections allergiques cliniques ou expérimentales. « Sur les artères, les altérations de l'intima peuvent aller jusqu'à l'endartérite oblitérante et thrombosante. Des infiltrations lympho-monocytaires et de l'œdème frappent la périartère » (P. Soulier et J. di Matteo).

Soulier soulève l'hypothèse de l'intervention de facteurs allergiques dans l'étiologie des artérites communes, mais aussi de la maladie de Bouillaud, la périartérite noueuse, les endocardites malignes, d'origine indéterminée. L'allergie n'élimine pas dans ces cas l'intervention d'un agent infectieux responsable du déclenchement du mécanisme de sensibilisation, mais elle apporte une explication plus large aux phénomènes tissulaires observés.

Un tel terrain pourrait peut-être favoriser des réactions cutanées d'allergie tuberculiniques et lépreuses.

Observations de Poirier : dans ses « 30 % » de sujets lépromino-positifs, Poirier nous rapporte le cas intéressant de 6 sujets présentant un vitiligo associé à une lépromino-réaction positive. On a dit que certains vitiligo seraient une forme très ancienne et dégradée de lèpre ?

— un cas d'ulcère variqueux, avec lépromino-réaction positive.
— un hérédo-syphilitique avec lépromino-réaction positive.
— un cas d'eczéma avec lépromino-réaction positive.
— deux cas d'insuffisance cardiaque avec lépromino-réaction positive.

Cet auteur ne nous précise pas quels ont été les résultats des cuti-réactions à la tuberculine.

Conclusion : La grande majorité (87 % environ, estimons-nous), des sujets sains en France, présentent une lépromino-réaction négative associée à une tuberculino-réaction positive. Nous admettrons donc la nécessité de certains facteurs augmentant la faculté réactionnelle de l'organisme pour positiver les lépromino-réactions, et en premier lieu un facteur de stimulation du système réticulo-histiocytaire. D'autre part, plutôt que de considérer la réponse à la lépromino-réaction et à la tuberculino-réaction comme des états statiques, mieux vaudrait peut-être porter notre attention au virage de ces réactions.

CONCLUSIONS

1. Il existe des réponses tardives à l'antigène de Mitsuda et Ayashi positives en dehors de la lèpre (maladie et endémie lépreuse).

2. Dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, ces lépromino-réactions positives peuvent trouver une explication dans les réactions immunologiques croisées partielles du bacille de Koch et du bacille de Hansen, et principalement les réactions d'allergie croisée. Mais il faudrait montrer pour cela la constante concordance des réponses à la tuberculine et à la lépromine en expérimentant sur un plus grand nombre de sujets que nous n'avons pu le faire.

En l'absence de toute étiologie précise de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, ne peut-on admettre en effet que cette maladie est un mode de réaction de l'organisme à des causes déclenchantes diverses, au premier rang desquelles viendrait sans doute le bacille de Koch, mais aussi le bacille de Hansen, comme le veulent les auteurs sud-américains.

3. Que la tuberculose cutanée entraîne une allergie à la tuberculine très marquée, c'est là l'avis de tous les auteurs. Qu'elle puisse positiver également la réaction de Mitsuda, celà n'est guère pour nous étonner. Il ne faudrait pas pour autant croire que ces sujets soient des polysensibilisés, mais la parenté antigénique des bacilles de Hansen et de Koch est sans doute suffisante pour éclairer le problème.

4. On peut alors s'étonner de ne pas voir la réaction de Mitsuda positive dans les autres localisations de la tuberculose, dans la tuberculose pulmonaire évolutive notamment. Notons seulement que l'allergie cutanée à la tuberculine, très élevée dans les formes localisées, est faible dans les formes diffuses et quelquefois nulle dans les miliaires ou les formes nodulaires généralisées. On a expliqué celà par l'intense mobilisation histiocytaire nécessitée par la formation des multiples follicules tuberculeux.

5. Nous avons recueilli deux cas de mycosis fongoïde réagissant positivement à la lépromine et négativement à la tuberculine. L'interprétation de ces faits cliniques reste fort délicate. Si nous admettons que la positivité de ces tests traduit une sensibilité spéciale du système réticulo histiocytaire aux antigènes mycobactériens, exacerbée localement par la maladie, nous sommes en droit d'attendre des autres réticuloses des résultats identiques : notamment de la maladie de Hodgkin, réticulose nodulaire granulomateuse la plus proche du mycosis par bien des aspects. Or la maladie de Hodkin est anergisante, nous n'y avons trouvé aucun de ces tests positifs...

6. Cependant, dans tous les cas de lépromino-réaction positifs en dehors de la lèpre, il ne faut pas perdre de vue deux faits :

— On peut admettre que tous les malades testés ont, indépendamment ou non de leur maladie, été en contacts plus ou moins répétés avec le bacille de Koch, d'où leur cuti-réaction positive, partant, la possibilité de lépromino-réaction positive.

Une lépromino-réaction positive en dehors de toute allergie tuberculinique a des incidences certainement plus complexes.

— Nous pensons que certains cas inconnus de lèpre autochtone ou de porteurs sains peuvent être les agents d'une diffusion hansenienne non négligeables en pays théoriquement indemne. Le bacille de Hansen pourrait bien être l'agent de

positivation des léprémino-réactions plus souvent qu'on ne le pense.

7. L'histologie des léprémino-réactions positives nous a paru assez frappante par l'unité de son aspect. Elle est marquée par l'apparition d'un granulome constitué d'éléments épithélioïdes, de quelques cellules géantes, de lymphocytes et de plasmocytes, répartis selon une structure tuberculoïde. Cette histologie nous paraît très proche de celle des réactions tuberculiniques et sarcoïdosiques (Kweim) en particulier. A noter que de telles images se retrouvent dans nombreuses maladies bactériennes spécifiques : tuberculose, syphilis, lèpre, morve, certaines mycoses et dans les inclusions de corps inertes.

Il paraît logique de penser que cette structure anatomopathologique est d'ordre très général, elle serait le mode de réponse locale univoque du système réticulo-histiocytaire, sensibilisé ou non, à une excitation localisée, spécifique ou non.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen : R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury :
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 13 décembre 1955.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

APITHY V.D. — Le syndrome de Heerfordt et la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Thèse* Bordeaux, 1955, n° 24.

BOURDIER. — A propos d'un diagnostic difficile : réticulopathie et tuberculose. *Thèse* Bordeaux, 1954.

BURNET. — La réaction à la léproline chez un groupe de lépreux en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur de Tunisie*, 1938.

BURNAND R. — Que nous enseignent les contrôles anatomo-pathologiques de la tuberculose atypique. *Sem. des Hôpitaux*, 66, 3.487-3.491.

CAMPOS N.S. — Resultado de « Lepromin-test » nos preventirios de filtros leprosos. *Rev. Brasil. Leprolog.*, 1938, vol. 6, 31-48.

CANETTI. — L'allergie tuberculeuse chez l'homme. 1 vol., Flammarion édit., Paris, 1946.

CAVALLO A. — Contribution à l'étude de l'allergie croisée dans la lèpre et la tuberculose. Etude d'un nouvel antigène. *Thèse* Lyon, 1953, n° 53.

CAZAL P. — Un nouvel aspect de a médecine tissulaire : les réticulopathies et le système réticulo-histiocytaire. 1 vol., Paris, 1942. Vigot frères, édit.

CHAUSSINAND. — La lèpre. Paris, 1950 (2e édition). Expansion Scientifique Française.

COUTRERAS. — Commentaires du VIe Congrès international de Léprologie. *Actas Dermo-Sifiliograf.*, 1953, *2*, 3-31.

DUPERRAT B. — Les tuberculoses cutanées. *Enc. Médic. Chirg.*, 12037 A20, 1-6.

FERNANDEZ J.-M. — Relaciones immuno-allergicas entre tuberculosis y lepra. *Actas Dermc-Sifiliograf.*, 1952, *6*, 471-496.

— Estudios des los factores que intervienen en la lepromino-reaccion. *Int. Journ. of leprosy*, 1953, 584-585.

FERRARI A. — Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et tuberculose. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1949, *56*, 401-402.

FIRKET J. — Notions d'anatomie-pathologique humaine. 1 vol., Paris, 1947. Masson, édit.

FLOCH H. — Sur l'intérêt de l'utilisation d'antigène de Mitsuda dilués. *Arch. de l'I.P. de la Guyane française*, Public. n° 316, janv. 1954.

— Réaction de Mitsuda et de Von Pirquet. *Rev. Bras. de Lépr.*, 1950, 18, n° 4.

— Réaction de Mitsuda et intra-derme-réaction au B.C.G. tué dans la lèpre. Conclusions théoriques et pratiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 517-527.

— Sur la lèpre en Guyane française. *Biol. Med.*, 1954, 597-690.

FLOCH et DE LAJUDIE. — Cuti-réaction à la tuberculine. Vaccination sous-cutanée par le B.C.G. chez les lépreux. *Ann. Inst. Past. Guyane française*, Public. 44, juin 1942.

HALPERN B.N. — Les notions fondamentales de l'allergie. *Gaz. Méd. de France*, 1955, 349-352.

HAUDUROY P. — De l'importance en clinique et en laboratoire de certaines mycobactéries « anormales ». *Presse Méd.* 63, 1319.

HAYASHI A.F. (ou AYASHI). — Mitsuda's reactio in leprosy. *Int. Journ. of Leprosy*, 1933, *I*, 31-38.

HEWIT J. — Généralités sur la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Rev. Prat.*, 1953, *III*, 261-265.

JOYEUX et SICE A. — Précis de médecine des pays chauds. 1 vol., Masson et Cie, édit., Paris, 1959.

LE MELLETIER J. — Signification et valeur pratique des réactions cutanées à la tuberculine. *Gaz. Méd. de France*, t. 58, 1951, 273-282.

LOPEZ DE FACIA J. — Der heutige Stand der Forschung über das Wesen der Lepromino-reaktion mit besonderer Berücksichtigung der histopatologischen Befunde. *Arch. Für Dermat. u. Syph.*, 1954, *198*, 37-50.

LORTAT-JACOB E. — Les manifestations cutanées de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Rev. Prat.*, 1953, *III*, 267-275.

MOTTA DE AQUINO V. — Résultados obtidos con antigeno de Mitsuda fabricado con lesoes tuberculoïdes. *O Hospital*, 1953, *43*, 211-213. et : Anais do X Congreso brasileiro de Higiene, 1950, 740.

NELSON C.T. — Kweim reaction in sarcoïdosis. *Arch. Dermat. and. Syph.*, 1949, *60*, 377.

PAUTRIER L.M. — La maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Une nouvelle grande réticulo-endothéliose. 1 vol., Masson et Cie édit. Paris, 1940.

POIRIER J. — Recherche sur les réactions à la léproline en milieu lépreux et non lépreux. *Thèse*, Paris, 1945.

RABELLO Jr. — Données nouvelles pour l'interprétation de l'affection de Besnier-Boeck-Schaumann. Rôle de la lèpre. *Ann. de Dermat.* 1936, 571.

REYNES V. — Précis d'épidémiologie et de prophylaxie des grandes endémies tropicales. 1 vol., Lecomte, édit., Marseille, 1950.

SCHAUMANN J. et SEEBERG G. — Sur les réactions cutanées de 6 cas de lympho-granulomatose bénigne. *Arch. Derm. Vénér.*, 1948, *28*, 258-268.

SOULIER P. et DI MATTEO J. — L'allergie en pathologie cardio-vasculaire. *Gaz. Med. de France*, 1951, t. 58, 381-389.

TISSEUIL J. — La nature de la réaction de Mitsuda. *Int. Journ. of Lepr.*, t. 20, 1952, 382-383.

TOURAINE A. — Analyse dans les Ann. Derm. et Syph., t. 81, 693, du travail de BRECHET : La lèpre et ses similitudes avec la tuberculose. *Rev. Medic. de Suisse Romande*, *7*, 1954, 385-390.

TURIAF J. — Les déterminations ganglio-médiastinales et pulmonaires de la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann. *Rev. Prat.*, 1953, *III*, 223-227.

TURIAF J. — Le diagnostic et les rapports avec la tuberculose de la sarcoïdose pulmonaire de Besnier-Boeck-Schaumann. *Rev. Prat.* 1953, III, 223-227.

WADE H. — The Kweim test in leprosy patients and contacts. *Journ. of Invest. Dermat.*, t. 17, 1951, 337-347.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 13

Plan de ce travail 15

Chapitre premier

Antigène et technique utilisés pour la lépromino-réaction de Mitsuda. Signification de cette réaction 17

Chapitre II

Présentation de quelques observations personnelles 29

Chapitre III

A propos de nos observations de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann 55

Chapitre IV

I. Lépromino-réactions positives dans la tuberculose cutanée 97

II. Lépromino-réaction dans la tuberculose pulmonaire.. 103

III. Lépromino-réaction dans le mycosis fongoïde 108

IV. Lépromino-réaction dans la maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg et le lymphosarcome 110

V. Lépromino-réaction chez le sujet sain 112

Conclusions 115

Bibliographie 119